FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1969

# THÈSE

No 715

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Claude CARBON

né le 16 Décembre 1940 à CERNY (Seine-et-Oise)

Interne des Hôpitaux de Paris

*Présentée et soutenue publiquement le*

## ACQUISITIONS RECENTES SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE ET LE TRAITEMENT DU PALUDISME

Président : M. A. DOMART, Professeur

COPEDITH, 70, rue de Flandre - PARIS XIXè

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538115_0030

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1969 **THÈSE** No

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Claude CARBON

né le 16 Décembre 1940 à CERNY (Seine-et-Oise)

Interne des Hôpitaux de Paris

*Présentée et soutenue publiquement le*

## ACQUISITIONS RECENTES SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE ET LE TRAITEMENT DU PALUDISME

Président : M. A. DOMART, Professeur

COPEDITH, 70, rue de Flandre - PARIS XIXè

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

er/3/1968

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), illiard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), ste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme .), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal ), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), reau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), delièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon ), Turpin (R.), Verne (J.).

**DOYEN** . . . . . Georges **BROUET**

**1er ASSESSEUR** . . . . . Daniel **BARGETON**

**2e ASSESSEUR** . . . . . Jean **GOSSET**

## A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

| | MM. |
|---|---|
| omie | DELMAS (A.) |
| — | HUARD (P.) |
| à titre personnel | CABROL (Ch.) |
| — — | OLIVIER (G.) |
| omie et Cytologie pathologiques | DELARUE (J.) |
| à titre personnel | NEZELOF (Ch.) |
| — — | ORCEL (L.) |
| himie médicale | JAYLE (M.-F.) |
| — — | DESGREZ (P.) |
| — — | POLONOVSKI (J.) |
| nie Pathologique | SCHAPIRA (G.) |
| à titre personnel | CARTIER (P.) |
| — — | DREYFUS (J.-Cl.) |
| ogie médicale (à titre personnel) | BOURLIÈRE (F.) |
| — — | HARTMANN (L.) |
| hysique médicale | BUGNARD (L.) |
| — — | DJOURNO (A.) |
| — — | DOGNON (A.) |
| à titre personnel | KELLERSHOHN (L.) |
| — — | GOUGEROT (L.) |
| — — | ROUCAYROL (J.-Cl.) |
| érologie expérimentale | MATHÉ (G.) |
| étique fondamentale | LEJEUNE (J.) |
| ologie et Embryologie | COUJARD (R.) |
| — — | TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) |
| à titre personnel | RACADOT (J.) |
| robiologie | FASQUELLE (R.) |
| ériologie et Virologie | TOURNIER (P.) |
| à titre personnel | BARBIER (P.) |

| | MM. |
|---|---|
| Parasitologie | LARIVIÈRE (M.) |
| Pathologie expérimentale et comparée | MERKLEN (F.-P.) |
| à titre personnel | LŒPER (J.) |
| Pharmacologie | BOISSIER (J.-R.) |
| — | LECHAT (P.) |
| Physiologie | BARGETON (D.) |
| — | MALMEJAC (J.) |
| — | PARROT (J.) |
| à titre personnel | DEJOURS (P.) |
| Physiologie et biologie appliquée aux sports | SCHERRER (J.) |

## B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

### 1° MÉDECINE

| | |
|---|---|
| Biologie médicale | FAUVERT (R.) |
| Histoire de la Médecine et de la Chirurgie | COURY (Ch.) |
| Hygiène et Médecine préventive | BOYER (J.) |
| Médecine du Travail | DESOILLE (H.) |
| Médecine légale, droit médical et déontologie | DEROBERT (L.) |
| Pathologie exotique | BRUMPT (L.-C.) |
| Pathologie médicale | BUGE (A.) |
| — — | BRICAIRE (H.) |
| — — | CORNET (A.) |
| — — | HOUSSET (E.) |
| — — | LAROCHE (Cl.) |
| à titre personnel | AZERAD (E.) |
| — — | BOUR (H.) |
| — — | BROCARD (H.) |
| — — | CAROLI (J.) |
| — — | FACQUET (J.) |
| — — | LAMBLING (A.) |
| — — | LAUNAY (Cl.) |
| — — | PAYET (M.) |
| — — | PERRAULT (M.) |
| — — | SIGUIER (F.) |
| — — | WORMS (R.) |
| — — | BOUVIER (J.) |
| Pathologie respiratoire | TURIAF (J.) |
| Pathologie et Thérapeutique générales | MAURICE (P.) |
| Thérapeutique | LAMOTTE (M.) |
| Thérapeutique appliquée | MARCHE (J.) |

### Chaires de Cliniques :

| | |
|---|---|
| Clinique cardiologique (Boucicaut) | LENÈGRE (J.) |
| — — (Broussais) | SOULIÉ (P.) |
| Clinique dermatologique (Saint-Louis) | DUPERRAT (F.) |

| | MM. |
|---|---|
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) | DEGOS (R.) |
| Clinique endocrinologique (Pitié) | DECOURT (J.) |
| Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) | MOLLARET (P.) |
| à titre personnel | BASTIN (R.) |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) | DELAY (J.) |
| à titre personnel (neuro-psychiatrie) | PICHOT (P.) |
| Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) | CASTAIGNE (P.) |
| Clinique neurologique (Salpêtrière) | GARCIN (R.) |
| à titre personnel | LHERMITTE (F.) |
| Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) | MICHAUX (L.) |
| Clinique des maladies du sang (Broussais) | BERNARD (J.) |
| à titre personnel (hématologie) | ANDRÉ (R.) |
| — — — | BOUSSER (J.) |
| — — — | DREYFUS (B.) |
| Cliniques médicales — Bicêtre | DEPARIS (M.) |
| Cliniques médicales — Broussais | MILLIEZ (P.) |
| Cliniques médicales — Cochin | PÉQUIGNOT (H.) |
| Cliniques médicales — Hôtel-Dieu | BARIETY (M.) |
| Cliniques médicales — Pitié | DREYFUS (G.) |
| Cliniques médicales — Saint-Antoine | BOUDIN (G.) |
| Cliniques médicales — — | CONTE (M.) |
| Cliniques médicales — — | KOURILSKY (R.) |
| Clinique médicale propédeutique (Broussais) | JUSTIN-BESANÇON (L.) |
| Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) | LEMAIRE (A.) |
| Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin) | DOMART (A.) |
| Séméiologie médicale (Lariboisière) | BOUVRAIN (Y.) |
| — — (Pitié) | RAMBERT (P.) |
| — — (Rothschild) | WOLFROMM (R.) |
| Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat) | DEBRAY (Ch.) |
| à titre personnel | GIBERTON (A.) |
| Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu) | DEROT (M.) |
| Clinique néphrologique (Necker) | HAMBURGER (J.) |
| à titre personnel | RICHET (G.) |
| — — | CROSNIER (J.) |
| Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) | ROYER (P.) |
| Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) | MOZZICONACCI (P.) |
| Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) | MARIE (J.) |
| Clinique de pédiatrie (Trousseau) | BRISSAUD (H.) |
| à titre personnel | LESOBRE (R.) |
| Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) | THIEFFRY (S.) |

| | MM. |
|---|---|
| Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau) | LAPLANE (R.) |
| à titre personnel | POLONOVSKI (Cl.) |
| Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec) | BROUET (G.) |
| à titre personnel | KREIS (B.) |
| — — | MEYER (A.) |
| Clinique de rééducation motrice | GROSSIORD (A.) |
| Electroradiologie | LEDOUX-LEBARD (M. |
| — | LEFEBVRE (J.) |
| Radiologie médicale | DESGREZ (H.) |
| à titre personnel | FISCHGOLD (H.) |
| — — | TUBIANA (M.) |
| — — | CHERIGIE (E.) |
| Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) | DELBARRE (F.) |
| Clinique rhumatologique (Lariboisière) | SÈZE (S. de) |
| Clinique toxicologique (Fernand-Widal) | GAULTIER (M.) |

## 2° CHIRURGIE

| | |
|---|---|
| Anesthésiologie | VOURC'H (G.) |
| Pathologie chirurgicale | LAURENCE (G.) |
| — — | KUSS (R.) |
| — — | N... |
| à titre personnel | RAMADIER (J.) |
| Physiologie et pathologie obstétricales | MORIN (P.) |
| Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale | MONSAINGEON (A.) |

### Chaires de Cliniques :

| | | |
|---|---|---|
| Clinique carcinologique (Gustave-Roussy) | | DENOIX (P.) |
| Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) | | REDON (H.) |
| à titre personnel | | BRÉHANT (J.) |
| Cliniques chirurgicales | Beaujon | LORTAT-JACOB (J.-L.) |
| | — | BAUMANN (J.) |
| | Cochin | LÉGER (L.) |
| | Hôtel-Dieu | PATEL (J.) |
| | Saint-Antoine | GOSSET (J.) |
| | Salpêtrière | SICARD (A.) |
| | Tenon | OLIVIER (Cl.) |

| | MM. |
|---|---|
| Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) | ROUX (M.) |
| Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais) | POILLEUX (F.) |
| — — — (Saint-Louis) | DEBEYRE (J.) |
| Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) | MERLE d'AUBIGNÉ (R.) |
| — — — — (Foch) | PADOVANI (P.) |
| — — — — (Beaujon) | CAUCHOIX (J.) |
| Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré) | JUDET (R.) |
| Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) | FÈVRE (M.) |
| à titre personnel | CHIGOT (P.-L.) |
| Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) | DUBOST (Ch.) |
| Clinique de chirurgie thoracique (Laennec) | MATHEY (J.) |
| à titre personnel | GAUDART D'ALLAINES (Cl. de) |
| Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca) | HUGUIER (J.) |
| Clinique obstétricale (Baudelocque) | LEPAGE (F.) |
| — — (Saint-Antoine) | MERGER (R.) |
| Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) | VARANGOT (J.) |
| Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) | DAVID (M.) |
| à titre personnel | LEBEAU (J.) |
| Clinique ophtalmologique (Cochin) | BRÉGEAT (P.) |
| — — (Hôtel-Dieu) | OFFRET (G.) |
| Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) | AUBRY (M.) |
| Clinique stomatologique (Salpêtrière) | CERNEA (P.) |
| Clinique urologique (Cochin) | ABOULKER (P.) |
| — — (Necker) | COUVELAIRE (R.) |

## C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | GILLOT (Cl.) |
| Anatomie pathologique | GOUYGOU (Ch.) |
| Bactériologie | CHRISTOL (D.) |
| Bactériologie | LE MINOR (L.) |
| Biochimie médicale | CARTIER (P.)<br>GONNARD (P.)<br>NORDMANN (J.) |
| Chirurgie | CERBONNET (G.) |
| Hématologie | BESSIS (M.)<br>BILSKI-PASQUIER (S.) |
| Hygiène | BLANCHER (G.)<br>CORRE-HURST (Mme L.) |
| Médecine légale | CECCAL P.)<br>HADENGUE (A.)<br>FOURNIER (E.) |

| | MM. |
|---|---|
| Médecine générale | AUSSANNAIRE (M.) |
| Maladies infectieuses | DUPONT (V.) |
| Neuro-psychiatrie | TARDIEU (G.) |
| Pédiatrie | ROSSIER (A.) |
| Physique médicale | COURSAGET (J.)<br>GREMY (F.)<br>PELLERIN (P.) |
| Physiologie | DURAND (J.)<br>GIRARD (Fr.)<br>HUGELIN (A.) |
| Stomatologie | CHAPUT (Mme A.) |
| Pharmacologie | SCHMITT (H.) |

## D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

| | MM. |
|---|---|
| Pathologie chirurgicale | RUDLER (J.) Pr. s. |

## E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

| | |
|---|---|
| Hormonologie | MORICARD (R.) |
| Statistique médicale et épidémiologie | SCHWARTZ (D.) |
| Néphrologie | MAXWELL (M.) |

---

| | |
|---|---|
| Secrétaire général de la Faculté | M. LENA (J.) |
| Conseiller administratif | Mlle CHAINTREUIL (G.) |
| Conservateur en Chef de la Bibliothèque.<br>Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine | M. le Docteur HAHN (A.) |
| Conservateurs | Mme FORGET (F.),<br>Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.) |
| Bibliothécaires | Mmes CONTET (J.),<br>Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.),<br>LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.) |

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les di tions qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'enten donner aucune approbation ni improbation.*

A Suzanne et à Julien

A mes parents

A ma grand'mère

A tous ceux qui me sont chers.

A Monsieur le Professeur A. DOMART

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses
Hôpital Claude Bernard.

qui a bien voulu accepter la présidence
de cette thèse.

En très respectueux hommage.

A Monsieur le Professeur Agrégé Marc GENTILINI

Médecin Biologiste des Hôpitaux.

qui a inspiré le sujet de cette thèse.

En gage d'amitié fidèle.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux.

Externat : Professeur L. LEGER
Professeur G. MARCHAL
Professeur L. DE GENNES
Professeur Agrégé J. CATINAT

Internat : Professeur Agrégé R. LESOBRE
Professeur Agrégé J. CANIVET
Professeur P. MOLLARET
Professeur V. DUPONT
Professeur J. BOUSSER
Professeur G. BILSKI-PASQUIER
Professeur R. BASTIN

A tous mes amis

de l'Hôpital Claude Bernard.

# PLAN

. INTRODUCTION

. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACCES PALUSTRE

. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACCES PERNICIEUX

. RELATIONS PALUDISME-ERYTHROCYTOPATHIES

. IMMUNOLOGIE DU PALUDISME

. IMMUNO PATHOLOGIE

. THERAPEUTIQUE

- Traitement curatif

  A) les médicaments classiques

  B) les schémas classiques de traitement

- Le problème de la chimio résistance

  A) Historique

  B) Modes d'expression

  C) Recherche de médicaments nouveaux

  D) Schémas proposés en fonction de la chimio résistance.

- Traitement prophylactique

  . Différentes phases du programme d'éradication

  . Place de la chimiothérapie dans l'éradication

  . Inconvénients théoriques de la chimiothérapie de masse.

  . Méthodes proposées

  . Contrôle de l'éradication

  . Limites actuelles de la chimiothérapie de masse

  . Causes d'échec.

- Perspectives d'avenir : la vaccination ?

. CONCLUSIONS

. BIBLIOGRAPHIE.

# INTRODUCTION

Jusqu'à ces dernières années le paludisme pouvait paraître, au médecin de nos régions, comme une maladie historique n'intervenant qu'exceptionnellement dans sa pratique journalière et dont tous les problèmes étaient résolus.

Cependant, pour les organismes internationaux, en particulier pour l'Organisation Mondiale de la Santé, le paludisme restait l'endémie mondiale n° 1, affectant près d'un milliard d'individus, causant la mort d'un million de sujets par an environ, et posant de cruciaux problèmes socio-économiques.

Si cet aspect de l'endémie palustre est encore trop souvent ignoré, des évènements ont fait resurgir parmi les préoccupations des médecins des pays nantis, cette maladie parfois redoutable, que désormaix, on ne peut plus ignorer.

Ainsi, la guerre du Sud-Est Asiatique en livrant à l'infestation palustre des sujets neufs, a brutalement confronté un grand pays avec les problèmes épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques, d'une affection dont il s'était depuis plusieurs années débarrassé.

Ainsi, le développement des moyens de transport, rendant facilement accessibles les zones d'endémie, a introduit dans la pratique des pays tempérés, toute une pathologie trop souvent mal connue, parmi laquelle le paludisme occupe une place de choix. Le diagnostic doit en être évoqué systématiquement devant tout état fébrile survenant chez un sujet ayant séjourné en pays infesté. Des examens simples de sang peuvent le confirmer dans l'instant, et, en précisant l'espèce plasmodiale en cause, déterminer l'urgence du traitement et ses modalités. En effet, cette affection parasitaire aisément curable, peut dans certaines conditions évoluer vers un tableau clinique dramatique, si un diagnostic précoce ne permet pas la mise en route rapide d'une thérapeutique spécifique.

Ces notions ont été amplement confirmées par les cas importés. Ceux-ci ont également permis, grâce à des techniques d'études modernes, une meilleure compréhension des phénomènes physiopathologiques qui régissent l'accès palustre simple ou pernicieux.

Les évènements que nous avons déjà mentionnés ont également révélé un problème, certes encore limité, mais qui peut devenir très préoccupant : l'apparition de souches résistantes de plasmodium à des thérapeutiques jusque là pleinement efficaces : les amino 4 quinoléines dont on avait tout lieu de penser jusqu'à ces dernières années qu'elles avaient résolu les problèmes du traitement curatif du paludisme. Les aspects théoriques de cette chimio-résistance, la recherche de médicaments de remplacement, sont actuellement autant de questions difficiles posées aux cliniciens et aux chercheurs.

Toute l'immensité du problème se mesure lorsque l'on cesse de considérer le traitement curatif individuel pour se tourner vers la chimioprophylaxie de masse. Là, des impératifs économiques,politiques viennent ajouter des difficultés à certaines carences de nos connaissances.

C'est le point des progrès, mais aussi des interrogations que se propose de faire ce travail.

Volontairement limité aux aspects physiopathologiques et chimiothérapiques, il exclut les problèmes d'épidémiologie et de prophylaxie non médicamenteuse qui, intimement liés, nécessiteraient à eux seuls une étude approfondie.

Le profil clinique de l'infestation palustre est aujourd'hui parfaitement établi. A ce sujet, les travaux récents n'ont pas apporté d'éléments nouveaux. Toutefois, il n'est peut-être pas inutile de rappeler que l'accès classique voyant se succéder après un début brutal, frisson ascension thermique et sueurs profuses et se répétant à intervalles réguliers, ne représente qu'un des aspects les moins dramatiques de la maladie.

Le paludisme de primo invasion qui survient chez le sujet neuf (enfant en zone d'endémie ou voyageur non immunisé) est de symptomatologie moins évidente, avec une fièvre en plateau accompagnée de troubles digestifs, d'un subictère. Un diagnostic précoce en est nécessaire car, dû à Plasmodium falciparum, il peut à tout moment se transformer en accès pernicieux.

Cet accès pernicieux fait toute la gravité de la maladie palustre. C'est lui qui tue l'enfant en pays endémique ou qui menace l'adulte exposé pour la première fois à l'infestation et n'observant pas les règles de la chimioprophylaxie.

Son tableau est celui d'une encéphalite (neuropaludisme ou cerebral malaria des Anglo-Saxons) dominé par des troubles de la conscience, des convulsions, des signes neurologiques très variables, peu schématisables.

Une défaillance circulatoire, une insuffisance rénale aiguë, des complications pulmonaires, peuvent précipiter une évolution spontanément fatale que seule une thérapeutique précoce peut enrayer.

Telle est donc, brièvement résumée, cette symptomatologie désormais classique.

L'intérêt qu'ont suscité en Europe et aux Etats-Unis les nombreux cas importés, a très rapidement dépassé ces notions purement cliniques, pour tenter d'élucider les mécanismes physiopathologiques de l'accès palustre banal ou pernicieux.

Ces préoccupations, loin d'être purement théoriques (certaines permettant toutefois une meilleure connaissance de phénomène plus généraux) ont eu parfois des répercussions pratiques, notamment dans une conduite plus rationnelle du traitement de l'accès pernicieux.

## PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACCES PALUSTRE

Les manifestations cliniques du paludisme sont variables selon l'espèce plasmodiale en cause et selon l'état de prémunition du malade.

Toutefois, on peut reconnaître à l'accès fébrile typique, des mécanismes intimes dont la signification, non toujours réellement interprétée, dépasse souvent le cadre de la maladie palustre.

La fièvre brutale est reliée depuis longtemps à l'éclatement des rosaces lors de l'accomplissement du cycle de reviviscence schizogonique propre aux Plasmodiums vivax malariae et ovale ou de la schizogonie purement intravasculaire de P. falciparum. Cette réaction fébrile qui correspond semble-t-il à la libération dans le torrent circulatoire du pigment palustre, présente de nombreuses analogies avec la fièvre consécutive à une injection d'endotoxine à dose infraléthale.

Ainsi, la fièvre malarique protège expérimentalement l'animal contre les effets pyrétogènes de l'endotoxine et inversement (124). Ce phénomène semble faire appel à des mécanismes immunitaires non spécifiques tels que l'activation du système réticulo endothélial (augmentation de la phagocytose et du pouvoir détoxifiant en particulier), l'activation du lysozyme ou du système properdine, ce qui explique que cette tolérance croisée ne soit pas transférable passivement (12).

A l'inverse, il peut paraître étonnant, dans ces conditions, que soit possible, chez un même malade, la répétition des accès fébriles à intervalles réguliers pendant un temps parfois prolongé.

Il faut faire intervenir ici un mécanisme immunitaire spécifique avec apparition d'anticorps protecteurs. Celui-ci ne s'opère que très lentement, comme nous aurons l'occasion d'y revenir.

Au cours de l'accès palustre banal, diverses autres constatations physiopathologiques ont été faites dont l'exploration n'a, à vrai dire, pas été toujours complète, et dont l'importance varie selon l'espèce plasmodiale en cause.

Le parasitisme érythrocytaire s'effectue préférentiellement pour les hématies jeunes pour P. vivax, pour les hématies âgées pour P. malariae.

P. falciparum parasite au contraire tous les globules rouges quelque soit leur âge, ce qui explique en partie la richesse symptomatique des infestations qui lui sont dues.

Des altérations très précoces de la microcirculation ont été constatées lors de l'infestation expérimentale du singe par P. KNOWLESI (80), sous la forme d'agrégats d'hématies, encombrant la lumière des capillaires. Ces phénomènes de "sludge" sont interprétés comme étant liés à une perte des charges négatives superficielles de l'hématie qui,normalement, maintiennent les globules à distance les uns des autres (39). Les hématies ainsi agglutinées favorisent la constitution de caillots intravasculaires, amorcée par la libération de phospholipides à partir du stroma des globules lysés. Cette coagulation intravasculaire, attestée par la chute dans le sérum des fractions coagulantes et par une thrombopénie serait, pour certains (49), constante dans l'accès palustre, mais ne s'exprimerait avec intensité que dans l'accès pernicieux comme nous le verrons.

Enfin, constamment également, comme l'ont montré des études sur les volontaires (39) ou l'animal, sont notées des anomalies physico-chimiques des hématies qui s'extériorisent par une diminution de leur durée de vie. Ainsi on peut constater une augmentation de la fragilité osmotique, des modifications du volume peut-être liées à des variations de la perméabilité cellulaire aux cations : le sodium intraglobulaire augmente dans les hématies d'un sujet impaludé, qu'elles soient parasitées ou non, par l'action d'un facteur plasmatique (la sortie du sodium, hors d'hématies normales, est inhibée en présence de sérum de sujet impaludé (39)).

Ces perturbations physico-chimiques touchant tous les globules rouges expliquent, pour une part, le fait que la destruction globulaire est, au cours de l'accès palustre, plus importante que ne le laisserait prévoir le degré de parasitisme globulaire, ainsi que l'ont montré les expériences de transfusions au singe splénectomisé ou non, de globules parasités marqués par le Cr 51 (56).

Mais il se peut aussi que la stimulation du système réticulo endothélial observée lors de l'accès palustre expérimental au même titre qu'après une injection infra-léthale d'endotoxine, provoque la phagocytose d'hématies normales aussi bien que parasitées (60). A l'égard des globules infestés, la rate jour un rôle très particulier en les débarrassant de leur inclusion parasitaire à la faveur de leur étirement dans les sinus spéniques et en les restituant sous forme de sphérocytes fragilisés dans la circulation (39).

Enfin, un phénomène immunologique peut venir, comme nous le verrons, se surajouter aux précédents pour intensifier l'hémolyse.

## PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACCES PERNICIEUX

L'élément de base de l'accès pernicieux est le développement d'une parasitémie intense favorisé par le pouvoir de multiplication de P. falciparum qui en a la quasi exclusivité, par son affinité pour toutes les hématies quelque soit leur âge, enfin par son développement uniquement intravasculaire (en particulier au niveau des capillaires cérébraux).

Les manifestations viscérales sont liées à l'anoxie tissulaire d'origine circulatoire ou histotoxique.

Il n'y a pas, à l'intérieur du globule parasité, de modification de la saturation en oxyhémoglobine (JONES), de même qu'il n'existe pas de compétition vis-à-vis de l'oxygène entre le parasite et son hôte globulaire.

### A - L'ANOXIE HISTOTOXIQUE

est liée à l'inhibition des phénomènes de respiration cellulaire et des processus de phosphorylation oxydative par une substance probablement élaborée par le parasite et qui a pu être isolée du sérum de l'animal expérimentalement infesté (58). Ces faits correspondent vraisemblablement aux lésions des mitochondries et de la membrane lysosomale constatées en microscopie électronique. Ils sont à rapprocher des lésions cellulaires provoquées chez l'animal par des doses léthales d'endotoxine injectées par voie veineuse (125).

A ces dégâts provoqués initialement par l'action propre d'une possible substance parasitaire toxique, viennent, lorsque l'évolution se prolonge, se surajouter ceux qui sont liés à l'anoxie circulatoire.

### B - L'ANOXIE CIRCULATOIRE

Plusieurs mécanismes concourent à créer une anoxie d'origine circulatoire :

1° - L'effet sludge : Comme nous l'avons vu, l'agglutination des hématies survient au cours de tout accès palustre. Mais elle prend, en cas d'accès pernicieux, des proportions plus grandes.

Les travaux expérimentaux de KNISELY (80) sur le singe parasité par P. KNOWLESI ont établi une certaine corrélation entre l'intensité de ce phénomène et la gravité du tableau clinique.

Lors d'infestations massives, les singes meurent tous en moins de 6 heures avant même que le taux d'infestation ne dépasse 30 % des hématies.

Une étude biomicroscopique de la circulation capillaire permet de prouver que la mort ne survient qu'à partir du moment où un grand nombre de vaisseaux sont obstrués. A l'inverse, chez des animaux préalablement héparinés, on peut voir se développer des parasitémies totales, avec survie de 12 heures après que le taux d'infestation globulaire ait atteint 50 %.

2° - La coagulation intravasculaire : Des études récentes de DENNIS et coll. (48) tendent à surajouter aux faits précédents des phénomènes de coagulation intravasculaire, qui atteindraient, en cas d'accès pernicieux, un degré suffisamment intense pour jouer un rôle physiopathologique. Les constatations expérimentales faites sur le singe ont été corroborées par des études cliniques.

Parmi 31 malades atteints de paludisme sévère à P. falciparum, DENNIS et coll. ont noté une thrombopénie dans 2/3 des cas et chez tous une chute des facteurs V, VII, VIII et X, un abaissement du taux de fibrine, un allongement du temps de prothrombine et l'apparition dans le sérum de produits de dégradation du fibrinogène. Ces perturbations sont interprétées par les auteurs comme "une coagulopathie de consommation", déclenchée par les phospholipides provenant des globules lysés, favorisée par le "sludge" et prévenue par l'héparinisation (49).

Cette interprétation n'est pas convaincante pour MAEGRAITH (84) qui refute le rôle d'une telle coagulopathie en se basant sur le fait que l'étude anatomique des cas les plus sévères de paludisme à P. falciparum ne met jamais en évidence de thrombi dans les capillaires en particulier cérébraux. Les études de MASSIAS (94) et RAVENS (116) vont dans le même sens.

Peut-être est-il discutable par ailleurs de rejeter, sur la notion de normalité habituelle des épreuves fonctionnelles hépatiques classiques, la responsabilité du foie dans la chute de ces fractions

coagulantes dont on sait la courte durée de vie.

3° - La libération de substances vaso actives endogènes

semble pouvoir jouer un rôle non négligeable.

On sait en effet, qu'à un stade avancé du parasitisme du singe par P. KNOWLESI, on observe une élévation des kinines qui, créant une vasodilatation des petits capillaires, favorisent le ralentissement circulatoire (et pourtant'effet sludge) et la transsudation plasmatique en augmentant la perméabilité pariétale.

On peut penser aussi que les plaquettes agglutinées libèrent de la sérotonine et que les effets cellulaires, en particulier sur les mastocytes, d'une éventuelle substance toxique élaborée par le parasite peuvent induire une libération d'histamine.

Ces diverses substances vont concourir à aggraver les désordres circulatoires et par là même l'anoxie tissulaire.

Parallèlement à ces troubles hémodynamiques et tissulaires, s'installent progressivement des perturbations hydro électrolytiques, dominées par l'hyponatrémie (95).

Ces troubles métaboliques sont d'autant plus nets que les symptômes cliniques sont plus sévères (20). Chez les malades graves, on voit s'installer progressivement une hyponatrémie, une hypoosmolarité plasmatique avec élévation parallèle de la kaliémie.

En l'absence d'atteinte rénale patente, cette hyponatrémie peut être interprétée comme relevant :

- soit d'une fuite excessive de sel : ce mécanisme intervient indiscutablement chez ces malades présentant des sueurs abondantes, des vomissements fréquents (il est ainsi souvent difficile de chiffrer exactement les sorties de sodium),

- soit d'une rétention d'eau liée à une sécrétion conjointe d'aldostérone et d'A.D.H., déclenchée par une diminution du volume circulant effectif à la suite de la vasodilatation intense observée lors de l'hyperthermie.

Cette secrétion hormonale a pour conséquence l'augmentation du volume plasmatique observée parallèlement à l'élévation de l'aldostéronurie et confirmée par les mesures de la diffusion de l'albumine marquée (92).

Cette modification du volume plasmatique n'entraîne cependant pas de modification de l'eau totale.

Enfin, l'absence de changement notable de la masse globulaire indique que l'hémolyse ne saurait, dans ces troubles, jouer un rôle majeur (92).

Lorsque les mécanismes compensateurs sont insuffisants les perturbations hydroélectrolytiques ne font qu'accroître les lésions cellulaires.

Cette pathogénie essentiellement anoxique des troubles rencontrés lors du paludisme pernicieux, rend compte de la diffusion des lésions, mais également de leur prédominance au niveau de deux parenchymes nobles, le cerveau et le rein.

L'atteinte encéphalique est une des caractéristiques de l'accès pernicieux. Toutes les études cliniques insistent sur l'importance des signes neurologiques (15, 45, 66, 94, 100, 126). Par rapport à l'ensemble des infestations à P. falciparum, leur fréquence est de l'ordre de 1,2 à 2,3 % selon les séries (45). Ils constituent un indiscutable signe de gravité. Un traitement précoce peut toutefois en avoir raison, la guérison se faisant alors sans séquelles.

Le substratum anatomique de ces signes neurologiques a fait l'objet de nombreuses études, dont une récente de J.R. RAVENS (116) qui schématise ainsi les lésions :

- anomalies intravasculaires : ce sont les parasites intra mais aussi extra-érythrocytaires et les débris cellulaires ;

- anomalies vasculaires qui correspondent à une prolifération et à un oedème de l'endothélium capillaire.

La conjonction de ces 2 éléments entraîne l'obstruction d'un certain nombre de petits vaisseaux.

- anomalies extra-vasculaires considérées comme la conséquence des précédentes et constituées essentiellement de micro-hémorragies. Des lésions neuronales et gliales sont possibles, qui siègent dans les zones les plus touchées. Dans un cas examiné par BLACKWOOD (32), il y avait une remarquable disparition neuronale avec réaction astrocytaire.

RAVENS indique encore une certaine électivité de l'ensemble des lésions pour les zones sous corticales, le corps calleux, la capsule interne et le cervelet.

On voit donc que le mécanisme invoqué est tout-à-fait compatible avec les lésions observées, lesquelles rendent parfaitement compte de la réversibilité des signes cliniques pendant un temps parfois prolongé de l'évolution (147).

L'atteinte rénale

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est relativement rare au cours de l'accès à P. falciparum, mais l'existence de formes discrètes, sans modifications de la diurèse, méconnue du fait de l'absence de dosages biologiques est possible.

Pour SITPRIJA et coll. (135) l'hyperazotémie accompagnarait 22 % des cas. Il s'agit de formes légères réduites à cette hyperazotémie relevant d'un mécanisme fonctionnel. Plus rarement, on observe une anurie ou une I R à diurèse conservée.

Dans son étude portant sur 3.300 cas de paludisme à P. falciparum, SHEEHY (132) ne retenant que les I.R.A. sévères, en dénombre 14.

BLOUNT (15) plus récemment, reprenant 2003 cas d'infestations à P. falciparum, observés eux aussi au Viet-Nam ne retient aucun cas d'I.R.A. Cette différence entre les deux études semble correspondre à une modification des méthodes de chimio-prophylaxie qui, résolvant partiellement le problème de la chimio-résistance a notablement diminué la gravité des cas déclarés.

Les caractères évolutifs de cette insuffisance rénale qui nécessite éventuellement une épuration extra-rénale, n'ont rien de particulier, la guérison sur le plan rénal étant habituellement observée sans séquelles. La mort du seul fait de l'insuffisance rénale est possible par la rapidité de l'hyperkaliémie lorsque les techniques d'épuration (118, 132, 135) n'ont pu être mises en route rapidement.

Sur le plan histologique, aucune lésion originale n'a été constatée.

Les circonstances de survenue de l'I.R.A. méritent d'être soulignées. Pratiquement toujours, elle s'accompagne des signes neurologiques sévères témoignant de la gravité de l'accès. Si l'on exclut le cas des formes "algides" où l'état de choc domine un tableau dans lequel l'anurie se mêle à une défaillance polyviscérale, les observations d'I.R.A. concernent presque exclusivement des accès exempts de toute défaillance cardio-vasculaire. De même l'hémolyse n'est pas le trait dominant de ces cas où l'anémie est généralement discrète et l'hémoglobinurie inhabituelle. Toutefois, il est des cas d'accès pernicieux avec hémolyse intense, hémoglobinurie et

insuffisance rénale aiguë oligo-anurique qui ont pu être confondues avec la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Cette confusion, bien que dénoncée par NEVA (99) est entretenue par de nombreux auteurs Anglo-Saxons sous le vocable Black water fever (53). Les circonstances étiologiques, le tableau clinique et le mécanisme de la bilieuse, interprétée actuellement comme un accident d'ordre immuno-allergique à la quinine, sont cependant totalement différents.

Le mécanisme de l'insuffisance R.A. de l'accès pernicieux n'est pas établi avec certitude. Les formes discrètes peuvent relever de la seule déshydratation, habituelle chez ces malades très fébriles, présentant des sueurs profuses et des troubles digestifs. Une forte concentration uréique urinaire traduit alors le caractère purement fonctionnel du trouble. Un phénomène organique doit survenir dans les cas plus sévères : ces formes résultant de la conjonction d'un facteur lésionnel à l'élément fonctionnel que constituent un intense catabolisme azoté et la déshydratation (147, 154).

L'accent est mis actuellement sur l'importance des phénomènes circulatoires : chute de la perfusion glomérulaire et ralentissement circulatoire générateur d'anoxie. Les observations cliniques interdisent de faire jouer un rôle à la seule hémolyse, et ceci rejoint aussi bien l'expérimentation que d'autres constatations concernant notamment l'I.R.A. du post abortum qui n'est nullement proportionnelle à l'intensité de l'hémolyse et peut fort bien survenir en son absence (143).

L'atteinte pulmonaire

La possibilité de manifestations respiratoires au cours des accès pernicieux est connue depuis longtemps. En dehors des surinfections microbiennes diverses, certains auteurs (en particulier SPITZ et RIGDON) ont insisté sur la survenue d"oedème pulmonaire, bien souvent à la phase terminale d'accès très sévères et ont voulu attribuer à ce type d'accident une certaine originalité. Une publication récente (21) fait état de 5 cas mortels observés au Viet-Nam chez des militaires américains sans cardiopathie antérieure, ni atteinte rénale manifeste. Ces 5 cas comportaient des signes neurologiques graves.

Les auteurs éliminent une atteinte cardiaque spécifique sur les constatations cliniques, radiologiques et anatomiques. Cependant le problème de la décompensation cardiaque au cours de l'accès pernicieux est loin d'être complètement éclairci. Des publications anciennes font état d'hypertrophie ventriculaire, d'altération du myocarde, voire de suffusions hémorragiques dans le péricarde ou l'endocarde. Toutefois SPRAGUE, dès 1947, remettait en cause ces constatations.

Dans ce sens, des études plus poussées, notamment sur le plan hémodynamique, seraient utiles.

Dans le déterminisme de ces accidents oedémateux, BROOKS et collaborateurs rejètent également la possibilité d'une surcharge liquidienne. Ce point est toutefois criticable car les 5 malades ont reçu peu de temps avant le déclenchement de l'oedème pulmonaire des quantités importantes de sang. On peut donc penser à la lumière de travaux récents (27), que l'apport massif de sang est venu créer, dans les conditions hémodynamiques précaires de l'accès pernicieux, une insuffisance ventriculaire gauche relative qui s'est extériorisée par l'oedème.

Les auteurs font jouer un rôle prépondérant aux altérations vasculaires : vaso-dilatation, agrégats d'hématies, troubles de la perméabilité pariétale favorisant la transsudation plasmatique qui ne surviendrait qu'à un stade relativement avancé des lésions.

Dans le poumon, comme dans les autres organes, la persistance du désordre circulatoire conduirait à des lésions anatomiques irréversibles : épaississement des septa alvéolaires, hémorragies en foyer des aires inter-alvéolaires, suffusions dans les alvéoles et les séreuses avoisinantes.

En définitive, il est difficile de situer la place de ces lésions dans la pathogénie de l'oedème, mais il semble qu'il faille être prudent, lors du traitement, pour éviter une surcharge liquidienne qui, même minime, risque de décompenser une condition circulatoire instable.

## RELATIONS PALUDISME-ERYTHROCYTOPATHIES

Le problème du rôle protecteur éventuel d'une tare érythrocytaire héréditaire vis-à-vis du paludisme a été évoqué.

ALLISON (2, 3) eut l'attention attirée par la pérennité d'une tare telle que la drépanocytose qui, à l'état homozygote, est léthale, et en a déduit qu'un relatif état de protection découlait de la présence d'hémoglobine S. Ce point de vue a depuis été largement confirmé par REY (119), EDINGTON et WATSON WILLIAMS (54), MOTULSKY (98).

L'avantage consécutif à l'existence d'une hémoglobine pathologique concerne surtout les infections à P. falciparum, puisque ce sont elles qui sont en très large majorité, responsables des cas mortels. Mais les études récentes ont bien montré que le drépanocytaire, au même titre que le sujet normal, pouvait présenter un paludisme patent, toutefois les parasitémies très intenses et les évolutions fatales sont moins fréquentes en cas d'hémoglobinoses. MOTULSKY a pu prouver, à partir de cas africains, que la mortalité par paludisme était 20 fois moindre chez les drépanocytaires. Le degré de protection apparaît lié à la quantité d'hémoglobine anormale. Ainsi, les parasitémies les plus élevées seront-elles observées chez l'individu hétérozygote (113).

REY et collaborateurs ont toutefois rapporté un cas mortel de paludisme chez un Africain porteur d'une hémoglobinose S.S.

Le mécanisme par lequel l'hémoglobine anormale joue ce rôle protecteur est encore mal élucidé. On a évoqué un trouble de la multiplication du parasite dans l'hématie qui se déforme ou la possibilité d'une utilisation imparfaite d'une telle hémoglobine par le parasite.

Reconnaître une influence des autres hémoglobinopathies (thalassémie, hémoglobinoses C, D, E) est beaucoup plus difficile car elle est en ce cas beaucoup moins nette et pourrait ne s'exprimer qu'à des degrés de parasitémie proches des taux mortels (98). Par ailleurs, les études sont souvent compliquées par le fait que plusieurs tares globulaires s'associent chez un même malade, la responsabilité d'une seule étant alors impossible à dégager.

On peut rapprocher de ces faits l'hypothèse qui a été émise par certains pour expliquer l'absence de paludisme dans les tout premiers mois de la vie. Certes l'explication la plus communément admise est que des anticorps d'origine maternelle protègent l'enfant pendant quelque temps. Pourtant on a pu se demander si ce délai ne correspondait pas à la persistance de l'hémoglobine foetale que le plasmodium ne saurait utiliser.

Pour en terminer avec ce chapître traitant de la relation paludisme -hémoglobinopathies, il faut mentionner les constatations faites par ARENDS (6) en AMERIQUE DU SUD.

Cet auteur a constaté une élévation significative du taux d'Hb A 2 chez des sujets normaux lors d'infestation à P. vivax, qu'il interprète soit comme une réponse non spécifique à une stimulation antigénique, soit comme une affinité particulière du parasite pour l'Hb A 2.

Le problème de l'éventuelle influence d'un déficit en glucose - 6 phosphate - déshydrogénase soulève encore des réponses contradictoires. ALLISON et CLYDE, HARRIS et GILLES qui furent les premiers, en 1961, à étudier ce problème, émirent l'hypothèse d'une action protectrice d'une telle enzymopathie érythrocytaire, KIDSON et GORMANN, KRUATRACHUE, l'année suivante, adoptaient une position opposée.

Les auteurs Dakarois (119,120) pensent eux aussi que le déficit enzymatique n'intervient en rien dans l'intensité de l'infestation palustre. Ils en veulent pour preuve la stricte identité des indices parasitaires chez les sujets porteurs de la tare et chez les sujets normaux (leurs études ont porté sur 187 sujets parmi lesquels furent dénombrés 26 % de déficits complets et 13 % de déficits partiels.)

PORTER en 1964 avait noté également une répartition analogue (3/8) de la tare chez les sujets présentant un paludisme cérébral et les sujets non impaludés.

GILLES et collaborateurs, dans une étude récente portant sur des enfants Nigérians, indiquent un rôle favorable de la tare en soulignant toutefois les difficultés de l'enquête.

BOWMANN (38) donne dans ce sens des arguments qui paraissent troublants. Pour lui, il existe une corrélation entre les forts pourcentages de déficits en G 6 P D parmi une population et l'importance présente ou passée de l'endémie palustre.

Si, dans une région, le paludisme disparaît ou si une population comprenant un grand nombre de sujets porteurs de la tare quitte une

zone impaludée pour une zone saine, la fréquence de l'enzymopathie tend à diminuer. Les sujets non immuns déficitaires en G 6 P D sont plus résistants au paludisme expérimental que les sujets normaux. Enfin, les parasitémies les plus intenses s'observent plus volontiers chez les individus non porteurs de la tare.

Ces divergences peuvent reconnaître comme explications :

- l'extrême difficulté des enquêtes, notamment en ce qui concerne la détermination de l'hétérozygotisme des femmes,

- les causes d'erreurs introduites par la présence en quantité importante au cours du paludisme aigu d'hématies jeunes chez lesquelles un déficit enzymatique est volontiers masqué,

- enfin, la possibilité déjà envisagée, de l'intrication de plusieurs tares globulaires.

Des études plus poussées sont donc encore nécessaires pour trancher définitivement ce problème.

Enfin, il faut mentionner que le groupe sanguin (facteurs A, B, O) et le facteur Rh. n'interviennent en rien sur la parasitémie (114).

# IMMUNOLOGIE DU PALUDISME

Les phénomènes d'immunité à l'égard du paludisme sont parfaitement résumés par cette définition donnée par l'O.M.S. qui décrit l'immunité antipaludique comme "un état de résistance à la maladie créé par l'ensemble des processus qui préviennent l'infection, la réinfection ou la surinfection, qui contribuent à la destruction des plasmodiums ou en limitent la multiplication ou encore qui remédient aux effets de leur invasion ou facilitent la réparation des tissus" (108).

Les réactions opposées par l'organisme à l'aggression des parasites du paludisme ressemblent à celles qui interviennent dans les maladies microbiennes. Toutefois, certaines particularités biologiques des plasmodiums (diversité des espèces et des souches, multiplicité des formes de développement, phases intra-tissulaires puis intra-globulaires d'activité) confèrent une originalité évidente à l'ensemble de ces processus (55).

Les facteurs qui interviennent dans la résistance à l'infestation paludique sont variés mais peuvent être classés en naturels et acquis.

## A - L'IMMUNITE NATURELLE

Il y a au moins 2 types d'immunité naturelle ; la plus évidente est la protection conférée par certaines hémoglobinopathies héréditaires : nous avons envisagé ce problème séparément.

D'autres expressions en sont moins bien comprises : c'est ainsi que l'on sait peu de choses de la relative résistance des sujets de race Noire à l'infection par P. vivax (157). Bien que le mécanisme intime semble se situer au niveau de l'hémoglobine ou des protéines sériques. Il n'est pas lié à une hémoglobinopathie actuellement connue (3).

## B - L'IMMUNITE ACQUISE

L'immunité acquise est une immunité dite de prémunition qui ne persiste qu'aussi longtemps que dure l'infection subclinique (108). Les preuves, c'est-à-dire l'apparition d'anticorps en réponse au stimulus

antigénique spécifique, en sont apportées par les différentes techniques d'immuno-diagnostic que nous reverrons, par la disparition des trophozoïtes du sang après administration d'immunoglobulines et par la relative rareté du paludisme chez le nouveau-né, attribuée au passage transpkacentaire d'immunoglobulines de faible poids moléculaire d'origine maternelle (23).

- NATURE DES ANTICORPS

La possibilité que des infections malariques répétées soient la cause d'hyperglobulinémies chez l'Africain, par rapport aux taux normalement observés chez l'Européen ou le Nord Américain non exposé à la parasitose, a été pour la première fois envisagée par HOLMES (73). Le problème fut repris par GILLES puis par Mc GREGOR (88) en Gambie, chez des enfants recevant ou non une chimio-prophylaxie anti-palustre prolongée. Une synthèse accrue de gamma-globulines fut démontrée chez les sujets ayant eu des manifestations cliniques de paludisme, c'est-à-dire parmi le groupe non protégé par la médication prophylactique. Parallèlement, la synthèse des albumines était identique dans les 2 groupes.

L'élaboration de ces anticorps est actuellement mieux connue. La stimulation antigénique intense qui se produit lors de l'infestation parasitaire entraîne une accélération de la vitesse de synthèse des immunoglobulines avec une élévation de leur taux sérique dont seule une fraction a la propriété de se combiner aux antigènes plasmodiques.

On peut ainsi distinguer 3 types d'anticorps (108) :

- des anticorps sans spécificité antiplasmodiale décelable,

- des anticorps spécifiques mais non protecteurs

- enfin des anticorps spécifiques et protecteurs qui semblent en proportion relativement faible.

Chez des volontaires humains non immuns infectés par P. vivax, les anticorps n'apparaissent qu'après plusieurs jours de parasitémie (et non lors de la phase pré-érythrocytaire de la maladie).

Ils sont constitués d'abord d'Ig M, puis des Ig G apparaissent tandis que le taux d'Ig M décroît lentement (108). Plus récemment, l'apparition d'Ig A a été mentionnée. Les anticorps atteignent leurs titres maxima en un mois environ, puis décroissent progressivement en 3 mois.

Toutefois, des titres faibles ont pu être enregistrés, en dehors de

toute réinfection pendant au moins une année.

Les Ig M et Ig G de l'immun sérum humain peuvent donner une réaction de précipitation en milieu gélifié quand on les fait diffuser en présence d'antigènes plasmodiques.

Chez des sujets soumis à des réinfections répétées, les modalités de la réponse immunologique sont sensiblement identiques. Toutefois, la réponse à une nouvelle infection est plus rapide et des titres élevés d'anticorps persistent plus longtemps (37). Les anticorps capables de réagir avec les parasites érythrocytaires disparaissent tant que la parasitémie est supprimée par la chloroquine (82).

BROWN a démontré, au cours de l'infection chronique du singe par P. KNOWLESI, des variations antigéniques correspondant aux différentes phases du parasite. Un tel phénomène n'a pas encore été confirmé au cours du paludisme humain (22). Il pourrait en ce cas prendre une importance particulière dans la pathogénie des rechutes à long terme.

L'existence d'antigènes communs entre les différentes souches de Plasmodiums et même entre différentes espèces, a pu être démontrée, ce qui va à l'encontre de la théorie classique. On a pu mettre en évidence in vitro ces réactions croisées, les anticorps aux formes hétérologues sont toutefois d'un titre plus faible.

VOLLER (148) parvient à distinguer in vitro, par immunofluorescence les parasites, des oiseaux, des rongeurs et des primates. Mac GREGOR (87, 88) a donné une preuve clinique de ces phénomènes d'immunité croisée de souche. Les immunoglobulines provenant de sujets vivant en AFRIQUE de l'Ouest, réduisent la parasitémie à P. falciparum d'individus vivant en AFRIQUE orientale. NEVA (99) rappelle toutefois à propos des expériences de Mc GREGOR, que cette chute de la parasitémie, après injection des globulines spécifiques, était observée chez des sujets dont le système réticulo-endothélial avait déjà été profondément stimulé par des infections naturelles.

La corrélation entre immunité et taux d'anticorps est mal établie mais paraît faible. Aucune technique, à l'heure actuelle, ne permet de distinguer anticorps protecteurs et non protecteurs. CURTAIN et collaborateurs (44) estiment que 6 à 11 % des globulines 7 S du sérum de sujets impaludés vivant en NOUVELLE-GUINEE, correspondent à des anticorps spécifiques absorbables sur des hématies parasitées.

Il est possible qu'une stimulation non spécifique du système réticulo-endothélial explique certaines modalités physiopathologiques chez des sujets continuellement exposés. Ainsi JANDL et collaborateurs ont

prouvé que la phagocytose de matériels non immunogéniques pouvait en partie expliquer l'hyperplasie splénique et l'hypergamma-globulinémie chez l'animal d'expérience.

- MISE EN EVIDENCE DES ANTICORPS

Nous envisagerons succintement les différentes techniques auxquelles on peut faire appel en insistant plus loin sur leur intérêt pratique.

A) Les réactions de fixation du complément, de floculation sur lame, d'agglutination au latex et d'hémagglutination indirecte constituent un premier type qui exige des antigènes solubles, difficiles à obtenir (50).

B) Les réactions de précipitation et en particulier la technique de double diffusion selon OUCHTERLONY, donnent des résultats inconstants qui posent le problème de la spécificité de la réponse et de sa signification : un traitement a pu stériliser un sujet et,ces réactions, rester positives .

C) Les techniques d'immunofluorescence semblent être actuellement les plus maniables et ont permis d'accroître notablement les connaissances en matière d'immunologie du paludisme (37, 74, 139)

Elles possèdent sur les autres un avantage appréciable, celui de résoudre le problème de la préparation de l'antigène, puisque ici, le sang parasité, en constitue une source uniforme (55).

L'immunofluorescence permet de dépister une infestation palustre récente ou ancienne, de reconnaître le type plasmodial en cause, et n'exige que de faibles quantités de sérum, ce qui lui confère un intérêt dans les enquêtes de masse.

Toutefois, ses impératifs techniques exigent un personnel compétent et si possible peu fluctuant (car son interprétation est quelque peu subjective), et un matériel relativement complexe.

- INTERET DES TECHNIQUES IMMUNOLOGIQUES

Ces techniques sérologiques ont un intérêt certain dans de multiples domaines.

A) EPIDEMIOLOGIE

Il est capital, lors des campagnes d'éradication du paludisme, de juger de l'état de prémunition des populations que l'on a décidé de protéger. Cette prémunition certes, n'empêche pas la contamination et

la transmission au moustique par le biais d'une parasitémie infra-clinique, mais elle met l'individu à l'abri du paludisme mortel.

Les réactions que nous avons envisagées trouvent ici leur véritable intérêt pratique. Le problème est actuellement d'arriver à les perfectionner et à affiner leurs réponses, ce qui ne deviendra réalisable que lorsque l'on saura cultiver in vitro, le plasmodium (89).

B) DIAGNOSTIC

Le diagnostic sérologique est réalisable par immunofluorescence (TOBIE, VOLLER, GARIN et COUDERT). Mais il est difficile de distinguer les différentes espèces et en ce sens, rien n'a remplacé actuellement la recherche du parasite sur les prélèvements sanguins.

C) PATHOGENIE

L'étude rendue possible des phénomènes immunologiques, non seulement dans le sang circulant, mais aussi dans les tissus (par immunofluorescence en particulier), a permis de préciser nos connaissances sur l'immunité et de faire intervenir des mécanismes immunitaires dans la génèse de certaines manifestations pathologiques (149). Nous allons consacrer un chapître entier à ces études immunopathologiques.

D) THERAPEUTIQUE

C'est ici un chapître qui s'ouvre à peine.Sur un plan théorique, les études immunologiques permettent de penser qu'une vaccination est possible contre le paludisme, ce qui bien sûr, donne un espoir immense pour l'éradication de la maladie. Nous y reviendrons à la fin de ce travail, après avoir rappelé les possibilités beaucoup plus limitées, de l'immunothérapie passive.

## IMMUNOPATHOLOGIE

Dans le paludisme, malgré l'intervention certaine d'une réponse immunitaire et la persistance prolongée de matériel étranger, peu d'effets immunopathologiques sont connus. Toutefois, certains ont fait l'objet d'études qui, bien que non encore achevées, ont permis d'acquérir des notions suffisamment solides.

### 1°) LES ATTEINTES RENALES

GIGLIOLI en GUYANE (62), GILLES et HENDRICKSE au NIGERIA (63), furent les premiers à établir la relation entre syndrome néphrotique et infestation chronique par P. malariae. En 2 ans, furent observés 50 cas par an de syndromes néphrotiques. Le taux de paludisme à P. malariae était 4 fois plus grand dans ce groupe que dans celui des sujets non porteurs de syndrome néphrotique.

Des études plus récentes en UGANDA (79) ont pleinement confirmé cette notion en recueillant 31 cas de néphrite dite "quartane" et en démontrant que le seul hasard ne pouvait expliquer l'association syndrome néphrotique paludisme à P. malariae, qu'il y avait bien relation de cause à effets.

L'affection semble toucher essentiellement l'enfant, avec un âge moyen de 8 ans, sans prédominance de sexe. Sur le plan clinique, ces syndromes néphrotiques diffèrent peu de ceux qui relèvent d'autres étiologies : la possibilité d'oedèmes très importants (28 % des cas) d'hypertension artérielle, de défaillance cardiaque ou de rétinopathie est signalée. Ce qui tendrait à caractériser ces syndromes, est l'absence de réponse à la corticothérapie et les faibles résultats apportés par le traitement antimalarique (63).

Sur le plan histologique, les lésions observées n'ont rien de très particulier ; le glomérule semblant avoir peu de moyens de réponse à une aggression (MOVAT). En effet, les lésions rencontrées sont des lésions de glomérulo-néphrite membraneuse plus ou moins focalisées.

Sur un plan pathogénique, l'hypothèse d'un mécanisme immunologique avait déjà été soulevée par GILLES et HENDRICKSE.

Des travaux récents, utilisant les techniques d'immunofluorescence ont permis de la confirmer. WARD et CONRAN (149) ont ainsi étudié des ponctions biopsie de rein de singe infesté et splénectomisé. A partir de la 2è ou 3è semaine de l'infestation, apparaissent des lésions de l'anse capillaire du glomérule. Chez l'homme, des images identiques ont été constatées avec une fluorescence positive pour les $\gamma$ et B 1 C globulines (78).

Ces dépôts grumeleux d'immunoglobulines et de complément observés dans le rein et la présence dans le sérum d'agrégats de B 1 C suggèrent que la néphrite est provoquée par un complexe antigène anticorps circulant qui, selon DIXON (51), serait capable de détruire un organe cible avec un excès d'antigène. Cela paraît d'autant plus plausible que, dans le rein de singe infesté par P. cynomolgi, on a mis en évidence non seulement des immunoglobulines et des composants du complément, mais également des antigènes plasmodiques. Le fait que la maladie est liée de façon très étroite, sinon exclusive, à une seule espèce plasmodiale, pourrait indiquer qu'il y a une réaction antigénique croisée avec les tissus de l'hôte, provoquant une réaction auto-immune.

Mais si, comme tendent à le prouver partiellement les récents travaux de WARD et KIBUKAMUSOKE (150), l'antigène de P. malariae est mis en évidence tant au niveau du rein qu'au niveau des complexes circulants, on peut penser que la maladie est due en fait à des complexes solubles d'antigènes plasmodiques-anticorps sans réaction auto-immune surajoutée.

Le problème de la responsabilité du seul P. malariae est peut-être remis en cause par la description récente de syndromes néphrotiques survenant au cours d'infestation par P. falciparum.

GOLDIE dès 1930 notait sur 389 malades une albuminurie dans 44 % des cas et la présence d'oedèmes dans 1 % mais sans détailler davantage.

BERGER et collaborateurs (11) rapportent 3 cas de syndromes néphrotiques développés au décours immédiat d'un accès à P. falciparum, chez des militaires, au Viet-Nam. Aucun d'entre eux n'avait d'antécédents rénaux particuliers. D'un point de vue clinique, aucune particularité n'a été notée. L'évolution a été spontanément résolutive, toutefois, des anomalies biologiques persistent à distance de l'épisode initial : hématurie intermittente 15 mois après pour le 1er malade, protéinurie 8 mois après pour le 2è malade, protéinurie et clearance perturbée de la créatinine au 6è mois pour le 3è malade.

Histologiquement, les lésions n'ont rien de très singulier : adhérence glomérulaire à la capsule de BOWMANN, infiltrats plurimorphocellulaires, épaississement irrégulier de la membrane basale. Ces lésions, on le voit, diffèrent peu des lésions post-streptococciques, et sont moins accentuées que celles vues par SPITZ qui correspondaient à vrai dire à des cas mortels.

Le problème posé par ces syndromes néphrotiques survenant au cours d'infection à P. falciparum, est celui de leur pathogénie. Sont-ils liés à une action directe du parasite ou à des troubles hémodynamiques, ce qui les rapprocherait des atteintes rénales envisagées plus haut, ou relèvent-ils d'un mécanisme immunologique, comme le suggèrent BERGER et ses collaborateurs, ce qui les rapprocheraient des néphrites quartanes ?

Quoiqu'il en soit, quelques points les singularisent :

- leur apparition lors d'un accès de primo-invasion, leur résolution rapide sous l'influence de la thérapeutique spécifique, par rapport aux syndromes néphrotiques liés à P. malariae,

- l'hypothèque qu'ils semblent faire peser sur l'avenir fonctionnel du rein, par rapport aux atteintes rénales, habituellement observées lors des infestations à P. falciparum.

2°) L'ANEMIE

Nous l'avons vu, l'anémie observée lors d'un accès palustre est souvent plus intense qu'elle ne devrait l'être si elle était réduite à la destruction des hématies parasitées. ZUCKERMANN (160) fut un des premiers à envisager l'hypothèse d'un mécanisme auto-immun surajouté aux autres processus déjà envisagés plus haut.

Quelques observations font état d'anémies par auto-anticorps, mis en évidence par le test de Coombs direct (1, 8, 47).

Dans les 4 cas étudiés par ADNER et collaborateurs (1), le test de Coombs indirect était négatif et les anticorps mis en évidence chez 3 des malades, étaient de type I g G.

Dans le cas rapporté par BARRETT CONNOR (8), le test de Coombs direct positif s'accompagnait d'une positivité de la réaction de BORDET WASSERMANN et du test au latex.

Sur le plan pathogénique, il semble bien que l'"on ait affaire ici à des anticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires normaux, donc bien à des auto-anticorps.

Quelques preuves indirectes ont pu en être données :

- auto-agglutination et microsphérocytose des hématies non parasitées injectées à un sujet présentant une hémolyse palustre intravasculaire intense,

- destruction prématurée des globules normaux chez le paludéen (FOY),

- phagocytose intense d'hématies non parasitées.

La formation de ces anticorps peut résulter de 2 mécanismes (8):

- altération, à la suite du parasitisme intra-globulaire, des structures de surface de l'hématie, qui deviennent antigéniques,

- ou modification dans la formation des anticorps. DAMESHEK a démontré que tout stimulus intense du système réticulo-endothélial, entraîne une production anormale et désordonnée d'anticorps. Un tel mécanisme rendrait compte de la positivité du B W ou du test au latex mentionnée par B. CONNOR (8). Mais ces tests perturbés pourraient correspondre également au stimulus exercé par les lipides tissulaires libérés par les lésions cellulaires observées au cours du paludisme. La preuve du rôle pathogène de tels anticorps est d'ailleurs loin d'être faite.

Enfin, dans le déterminisme de l'hémolyse palustre, il faut envisager le rôle possible des médicaments. Dans une des observations rapportées par ADNER, la responsabilité de la quinine peut être soulevée. Elle interviendrait :

- soit par l'intermédiaire d'un déficit en glucose - 6 - phosphate déshydrogénase érythrocytaire,

- soit par un mécanisme immunologique faisant appel à un anticorps quinine-dépendant fixant le complément.

Cette dernière hypothèse est parmi celles qui sont évoquées pour expliquer l'hémolyse de la fièvre bilieuse hémoglobinurique, au cours de laquelle les hématies sont probablement sensibilisées par une infestation chronique à P. falciparum (59).

Le froid jouerait un rôle adjuvant dans le déclenchement du processus hémolytique. Il est possible qu'un usage plus répandu de la quinine, commandé par les phénomènes de résistances aux amino - 4 - quinoléines, fasse resurgir ce tableau dramatique quelque peu oublié.

3°) LA SPLENOMEGALIE

La prévalence de l'hypertrophie splénique est telle, dans certaines régions, qu'elle a été utilisée comme indice d'endémicité.

Les hypertrophies extrêmes sont toutefois rares. On a fait valoir que le syndrome splénomégalique et les altérations pathologiques qu'on lui attribue, pourraient être, d'une certaine façon, en rapport avec une réaction inhabituelle à l'infection paludéenne. La présence d'hypertrophie splénique dans le paludisme aigu vient à l'appui de cette opinion mais, il est évident que beaucoup d'autres affections parasitaires peuvent provoquer une splénomégalie.

Le rôle de la rate dans la réaction à une maladie parasitaire des globules rouges est multiple et comprend aussi bien la phagocytose et la destruction des globules infectés ou recouverts d'anticorps, et des parasites, que la réaction immunitaire à l'égard de ces différents éléments. (77).

On a constaté que la splénomégalie est associée à une lymphocytose des sinus hépatiques, à une élévation du taux des I g M et à une augmentation fréquente du facteur rhumatoïde et des agglutinines froides.

Ainsi, des mécanismes immunitaires ont sûrement une place importante dans le déterminisme de la splénomégalie palustre, mais les études en ce sens sont encore trop fragmentaires.

## THERAPEUTIQUE

Comme il a été dit dans l'introduction, le présent travail se bornera à considérer les données nouvelles concernant la chimiothérapie du paludisme, qui couvre des domaines de très inégale importance.

Dans le traitement individuel de l'accès aigu déclaré, la chimiothérapie est actuellement capable de résoudre les problèmes posés, même si ceux-ci se sont récemment compliqués de l'apparition de phénomènes de résistance à l'égard d'un ou de plusieurs des médicaments usuels. Le plus souvent, en effet, sous réserve d'un diagnostic précoce, d'une surveillance médicale et de règles précises d'administration du traitement, le malade est guéri de l'accès et mis à l'abri des rechutes.

C'est à ce genre de problème qu'est confronté le médecin de nos régions.

Dans l'éradication du paludisme des contrées actuellement infestées, la chimiothérapie de masse a un rôle important à jouer, associée à la lutte contre l'insecte vecteur. Les différentes études récentes rendent parfaitement compte de ses imperfections et de ses limites et des gigantesques problèmes économiques que soulèvent la lutte contre ce fléau mondial.

Après avoir envisagé les données récentes concernant la thérapeutique curative du paludisme, nous examinerons donc les aspects actuels de la chimiothérapie de masse.

### TRAITEMENT CURATIF

#### A) LES MEDICAMENTS CLASSIQUES

On pouvait penser, jusque vers 1960, que les anti-paludéens, naturels ou de synthèse, dont on disposait alors, permettaient de résoudre tous les problèmes de chimiothérapie (127). Si cela reste exact dans la majorité des cas, il n'en est pas moins vrai que l'apparition de phénomènes de résistance parmi plusieurs souches de P. falciparum a

conduit à reconsidérer l'arsenal thérapeutique. Les médicaments classiques peuvent se répartir en 5 groupes selon le stade du parasite sur lequel ils exercent leur action principale.

a) Les médicaments étioprophylactiques agiraient sur les sporozoïtes avant que l'infection ne s'installe. Aucune drogue actuellement ne possède cette action. Aussi, le terme étioprophylactique est-il réservé aux médicaments agissant sur les formes préérythrocytaires des plasmodiums. La primaquine et les autres amino 8 quinoléines qui possèdent cette action, ne peuvent être utilisés à titre étioprophylactique en raison de leurs effets secondaires. En revanche, le proguanil et la pyriméthamine agissent sur les formes tissulaires primaires de P. falciparum et exercent une certaine action sur les formes correspondantes à P. vivax.

Toutefois, les accidents hématologiques qu'ils peuvent provoquer, et l'apparition relativement fréquente de phénomènes de résistance à leur égard parmi les différentes espèces plasmodiales, en limitent quelque peu l'emploi et conduisent à ne les utiliser que selon des règles précises.

b) Les schizonticides agissent sur les formes érythrocytaires asexuées de toutes les espèces de plasmodiums. La quinine, la mépacrine, les amino 4 quinoléines (telles que la chloroquine ou l'amodiaquine) possèdent un effet rapide sur les symptômes cliniques et la parasitémie. Le proguanil et la pyriméthamine ont un effet trop lent et inconstant sur les formes érythrocytaires de P. falciparum, plus net sur celles de P. vivax.

Les amino 8 quinoléines ont une action sur les schizontes mais à des doses qui risquent d'entraîner des accidents secondaires.

c) Les gamétocytocides sont par excellence les amino 8 quinoléines parmi lesquelles, la primaquine et le quinocide sont les plus efficaces contre les formes sexuées de toutes les espèces plasmodiales. La quinine, la mépacrine, la chloroquine et l'amodiaquine agissent sur les gamétocytes de P. vivax et de P. malariae, mais n'ont aucune action directe sur les gamétocytes de P. falciparum.

d) Les sporontocides inhibent le stade sporogonique du parasite chez l'anophèle vecteur. Le proguanil et surtout la pyriméthamine agissent sur les gamétocytes de P. falciparum et de P. vivax qu'ils rendent non infectants pour le moustique. L'effet de la pyriméthamine peut durer jusqu'à 2 ou 3 semaines après une dose unique.

e) Les schizonticides tissulaires secondaires (appelés encore médicaments préventifs des rechutes) ont un effet sur les formes

exoérythrocytaires secondaires de P. vivax et probablement de P. malariae dans le foie. La primaquine permet la guérison des infections à rechutes, mais le risque d'incidents secondaires exige la surveillance médicale de son administration.

B) LES SCHEMAS CLASSIQUES DE TRAITEMENT

En ce qui concerne l'accès palustre aigu banal, la chloroquine est le médicament le plus utilisé, à raison d'une dose totale de 2,50 g répartie par voie orale sur 5 jours, chez le sujet non immun. Bien entendu, le recours à la voie parentérale (sans excéder 300 mg par injection par voie S/C) peut être rendu transitoirement nécessaire par des vomissements répétés.

Les effets toxiques des amino 4 quinoléines utilisées comme antipaludiques semblent très faibles. Des céphalées, des vomissements, du prurit ont été rapportés. Quant aux troubles oculaires (opacités cornéennes ou rétinopathies pigmentaires) ils ne s'observent guère que lors des traitements - prolongés et à fortes doses - des collagénoses par les antipaludiques de synthèse (4, 26). Des cas exceptionnels en ont été rapportés à la suite d'une chimioprophylaxie ininterrompue sur plusieurs années (123).

La quinine, à des doses de 1,50 g à 2 g par jour, peut être utilisée par traitement d'au moins 10 jours. Elle ne trouve pas là, en fait, son indication majeure.

La prévention des rechutes peut être assurée par des schémas différents :

- au terme du traitement à la chloroquine, le schéma français (SCHNEIDER) prévoit l'administration pendant 3 jours de 30 mg par jour d'une association de 2 amino 8 quinoléines (Rhodoquine et Praequine), puis l'administration hebdomadaire pendant 1 mois puis bi-mensuelle pendant 2 mois de 300 mg de chloroquine et de 30 mg de l'association précédente.

Ce traitement peut être interrompu au bout d'un mois si l'accès était dû à P. falciparum.

Selon le schéma anglo-saxon, la prophylaxie des rechutes peut être assurée par la prise quotidienne pendant 2 semaines de 30 mg de primaquine.

Ces schémas, bien entendu, ne concernent que les sujets non immuns traités hors de la zone d'endémie. Pour ceux qui poursuivraient le séjour en zone d'endémie, le retour, au terme du traitement

schizonticide à une chimioprophylaxie individuelle bien conduite suffirait.

L'accès pernicieux à P. falciparum pose des problèmes thérapeutiques difficiles que seul ne peut résoudre, bien souvent, qu'un centre médical bien équipé, Les progrès techniques de ces dernières années ont considérablement modifié son pronostic.

Le traitement antiparasitaire fait appel à la quinine intraveineuse en raison de son action très rapide et de son administration possible par voie veineuse chez ces malades présentant constamment des troubles de conscience. La dose quotidienne est de l'ordre de 1 à 2 g en perfusion lente.

Toutefois, cette prescription doit tenir compte des possibilités d'épuration rénale spontanée du sujet et des possibilités apportées par la dialyse péritonéale. Chez le sujet à la fonction rénale normale, une dose de 1.800 mg de quinine par 24 h. assure un taux sérique entre 2,5 et 9,5 mg °/₀₀ .

L'élimination est essentiellement urinaire. Chez des malades porteurs d'insuffisance rénale aiguë anurique, soumis à une dialyse péritonéale, DONADIO et collaborateurs (52) ont mis en évidence une très faible épuration de la quinine par la dialyse (de l'ordre de 0,8 mg °/₀₀) et proposent, du moins au début du traitement, une réduction des 2/3 de la dose à administrer. La reprise du fonctionnement rénal permettra le retour aux doses habituelles.

On associe la chloroquine S/C à raison de 300 mg par 24 heures, là aussi en tenant compte des possibilités d'élimination. En ce qui concerne cette dernière drogue, des études restent à faire sur ses capacités d'élimination par dialyse péritonéale.

Les troubles hydroélectrolytiques doivent faire l'objet d'une correction soigneuse qui peut déboucher, en cas d'insuffisance rénale oligo-anurique, sur la mise en route de techniques d'épuration artificielle (118, 75, 132). Celles-ci ne sont bien sûr réalisables que dans des centres spécialisés. La dialyse péritonéale a été toutefois utilisée sur le terrain au Viet-Nam. Mais ceci reste l'exception.

L'oedème pulmonaire nécessite la restriction liquidienne, l'administration de péthidine, parfois la digitalisation. La non cédation aux thérapeutiques précédentes est une indication à la dialyse péritonéale hypertonique (27).

Les troubles de conscience, les crises convulsives, peuvent, par leur intensité, entraîner des troubles respiratoires que l'intubation

trachéale ou la trachéotomie doivent pallier. Celles-ci permettent en outre la mise en route d'une ventilation artificielle endo-trachéale qui, en assurant une oxygénation correcte, peut jouer un rôle favorable sur l'évolution des lésions cérébrales (147).

Les phénomènes de coagulopathie de consommation déterminants pour DENNIS et HARDAWAY dans la pathogénie du tableau pernicieux, ont conduit DENNIS à proposer l'héparinisation (49). Les résultats sont difficiles à interpréter dans l'état actuel de nos connaissances, le seul gage d'efficacité étant en définitive la précocité du traitement. Enfin, certains (155), pour lutter contre l'oedème cérébral, préconisent la dexaméthasone qui leur aurait donné des résultats intéressants.

Ces schémas de base classiques résolvent encore actuellement la quasi totalité des problèmes posés par le traitement de l'accès palustre aigu ou de l'accès pernicieux.

Toutefois, l'apparition de phénomènes de chimio-résistance a conduit à les reconsidérer et à rechercher des drogues nouvelles.

## LE PROBLEME DE LA CHIMIO-RESISTANCE

### A) HISTORIQUE

Le large éventail de médicaments à activité anti-paludique dont on dispose actuellement, résulte, en grande partie, des efforts faits pendant la 2è guerre mondiale, de mise au point d'antipaludéens de synthèse pour pallier les difficultés d'approvisionnement en quinine.

Ainsi furent découvertes les propriétés du proguanil et des amino 4 quinoléines.

Plus tard, vers 1950, HITCHINGS testa la pyriméthamine qui, avec la proguanil apparaissaient comme des corps très nouveaux agissant sur le parasite en interférant sur le métabolisme de l'acide folinique.

L'optimisme concernant ces 2 drogues dont nous avons vu les points d'impact multiples sur le cycle parasitaire, fut rapidement tempéré par la description d'accidents toxiques (hématologiques en particulier) et surtout, par l'apparition de phénomènes de résistance parmi toutes les espèces plasmodiales. Les premiers cas en ont été rapportés en Afrique Orientale et en Malaisie (122).

La possibilité de résistance croisée entre les 2 drogues a été d'emblée remarquée.

Toutefois, ceci ne fut pas considéré comme très inquiétant dans la mesure où les amino 4 quinoléines, antipaludéens majeurs s'avéraient très actifs, et alors qu'expérimentalement, il était très facile d'induire une résistance à la pyriméthamine, cela se révèlait extrêmement difficile pour la chloroquine (76).

Puis, en 1961, MOORE et LANIER (97) faisaient état de 2 cas d'infections à P. falciparum résistant à la chloroquine, observés en COLOMBIE. L'une de deux souches isolées de ces malades fut inoculée à des volontaires humains chez lesquels la chimio-résistance fut pleinement confirmée : soit par la persistance de la parasitémie, soit par l'apparition d'une rechute précoce, malgré une dose totale de 2,10 g de chloroquine et des taux sanguins, exprimés en base, de 10 à 30 $\gamma$ °/$_{oo}$, habituellement largement efficaces (158). Des publications de plus en plus nombreuses firent connaître, les années suivantes, des cas analogues, bien que non toujours aussi complètement étudiés, au BRESIL (17) (en AMAZONIE en particulier), puis dans le Sud-Est Asiatique : THAILANDE (16), CAMBODGE (40), MALAISIE (40, 96) et VIET-NAM (81).

Ce problème de chimio-résistance est une des préoccupations majeures des médecins militaires américains au SUD VIET-NAM (10, 85, 99).

Aucun cas provenant d'AFRIQUE où cependant des études très sérieuses ont été faites en HAUTE-VOLTA, en OUGANDA et au LIBERIA, n'a été rapporté.

B) MODES D'EXPRESSION DE LA CHIMIO-RESISTANCE

Jusqu'à présent, seules certaines souches de P. falciparum s'avèrent résistantes à la chloroquine. Aucun cas n'a été décrit concernant les autres espèces plasmodiales, en quelqu'endroit du globe que ce soit.

La limitation à certaines souches de P. falciparum, semble même très étroite. Le passage chez le moustique vecteur n'altère en rien la chimio-résistance. CONTACOS et collaborateurs (40) ont étudié la sensibilité aux autres antipaludéens des souches chloroquino-résistantes de P. falciparum. Des phénomènes de résistance croisée sont fréquents, non seulement avec la pyriméthamine et le proguanil, mais également avec la quinacrine et les autres amino 4 quinoléines. Seule, la quinine, a une efficacité constante. Cependant, des articles plus récents (9, 81) laissent à penser que certaines souches résistantes à la chloroquine exigent parfois des doses plus élevées de quinine que les souches pluri sensibles. Ainsi Mc NAMARA et collaborateurs rapportent un cas d'infection à P. falciparum ayant rechuté après 10 jours de quinine. La perte de la sensibilité à la quinine de cette souche malaise fut confirmée chez 4 volontaires, et contraste avec les bons résultats (88/90) obtenus par les doses habituelles dans cette région (91).

Il est difficile de fixer l'étendue actuelle de la chloroquino-résistance, parce que les observations qui en font état ne sont pas toujours à l'abri des critiques. On n'a pas constamment la certitude que le diagnostic de paludisme ait été porté sur l'examen de frottis sanguins ou de gouttes épaisses, que la chloroquine a été effectivement absorbée.

(Des troubles digestifs ou l'indocilité du malade pourraient laisser croire faussement à une inefficacité du médicament). Des études régulières de la parasitémie sont également souhaitables, de même que des dosages de la chloroquine dans le sang et les urines. Enfin, lorsqu'il est possible d'y recourir, l'inoculation de la souche plasmodiale suspecte à des volontaires humains, permet de la tester à l'égard des divers antipaludéens et de faire une observation étalée dans le temps des phénomènes de résistance. On conçoit aisément qu'il est très difficile de réunir toutes les conditions énumérées ci-dessus.

Le problème est rendu plus complexe par l'existence de degrés d'intensité différents dans l'expression de la résistance. Pour tenter de clarifier les choses, l'O.M.S. a proposé une définition et une classification dont l'utilisation peut rendre de grands services (104). La résistance se définit comme "l'aptitude d'une souche plasmodiale à survivre et éventuellement à se reproduire en présence d'un médicament utilisé à des concentrations qui, normalement, détruisent les parasites de la même espèce ou empêchent leur multiplication. Cette résistance peut être relative (cédant à des doses plus élevées) ou complète".

Si la sensibilité complète à la chloroquine peut se définir comme la disparition des formes érythrocytaires asexuées dans les 7 jours qui suivent le début du traitement, sans que survienne de recrudescence, la résistance peut prendre des aspects divers :

- Type R I : survenue d'une recrudescence à plus ou moins grande distance du traitement,
- Type R II : disparition incomplète des formes érythrocytaires asexuées du parasite,
- Type R III : pas de modification de la parasitémie.

On voit donc que des nuances très nettes sont introduites dans cette notion de chloroquino-résistance. Un certain degré d'insensibilité à la drogue chez les sujets non immuns, ne signifie pas forcément que le médicament a cessé d'être utile dans la région. Par ailleurs, il semble bien que l'on ait affaire le plus souvent au type R I dont, en définitive, l'interprétation peut être délicate.

C'est la raison pour laquelle il est difficile de dire dans quelle mesure, actuellement, les souches chloroquino-résistantes de P. falciparum

remplacent les souches sensibles. Si l'on en croit certains auteurs (16, 68), la résistance est un phénomène très fréquent en THAILANDE ou au VIET-NAM. Il n'en serait pas ainsi au BRESIL et en COLOMBIE.

On peut cependant conclure à l'heure actuelle, à sa relative rareté et à sa localisation en des points très précis. Rien n'interdit de penser qu'un jour la chloroquino-résistance puisse être un problème plus préoccupant.

Le mécanisme intime de la chimio-résistance est inconnu. Il ne semble pas que l'on puisse évoquer, comme cela a pu être le cas pour le proguanil ou la pyriméthamine, un usage répandu et abusif de la drogue. Ainsi, dans les pays d'AMERIQUE DU SUD, où les premiers cas furent rapportés, la chloroquine n'était pas utilisée à titre prophylactique. Ce n'est donc pas au contact du médicament que le parasite est devenu résistant. Il n'est pas interdit de penser, devant la restriction du phénomène à certaines souches seulement de P. falciparum, qu'un mécanisme génétique - chromosomique ou extrachromosomique - analogue à celui rencontré chez les bactéries vis-à-vis des antibiotiques, puisse intervenir. Ceci toutefois n'est qu'une hypothèse qui pourrait être le point de départ d'études plus poussées.

### C) RECHERCHE DE MEDICAMENTS NOUVEAUX

Bien que la chimio-résistance ne soit pas mondialement préoccupante aujourd'hui, les observations mentionnées plus haut, ont toutefois stimulé la recherche de médications nouvelles qui pourraient relayer les drogues anciennes. Ces recherches ont un intérêt dans 2 domaines : actuellement pour le traitement des accès aigus liés à des souches résistantes (problème auquel les Américains sont quotidiennement confrontés au SUD VIET-NAM) et pour parer une éventuelle extension du phénomène à des régions jusque là épargnées.

#### 1) LES SULFAMIDES

A la suite des études de GREENBERG et RICHESON (65) sur l'activité de la sulfadiazine sur le plasmodium aviaire potentialisant les effets de la pyriméthamine, et des travaux cliniques de J. SCHNEIDER, l'utilisation des sulfamides dans le traitement du paludisme humain s'amplifia peu à peu. La découverte plus récente d'une certaine activité sur les souches chloroquino-résistantes, accentua leur intérêt (28).

- La sulfadiazine est l'un des plus actifs des sulfamides. Associée à la pyriméthamine, elle a donné d'excellents résultats sur des souches résistantes à la chloroquine et (ou) à la pyriméthamine elle-même. En revanche, employée seule, elle s'est révélée pratiquement inopérante.

- La sulfadiméthoxine (MADRIBON) est un sulfamide retard.

Elle a permis d'obtenir la guérison de 16, parmi 17 volontaires infectés par des souches résistantes à la chloroquine de P. falciparum.

- La sulfaméthoxypyridazine (Sultirène *), sulfamide retard également, fait l'objet d'études, actuellement. Son activité semble très voisine de celle du corps précédent.

- La sulforthodiméthoxine (Fanasil *), sulfamide long retard, déjà largement utilisé dans la prophylaxie et le traitement de certaines affections bactériennes (méningococciques en particulier) s'est révélé également très intéressant par ses propriétés antipaludiques.

Des doses uniques de 250 mg chez l'enfant et de 1 g chez l'adulte ont entraîné la guérison complète de 17 sur 19 malades thaïlandais porteurs d'accès aigus dûs à des souches chloroquino-résistantes de P. falciparum (69). Chez 23 Africains, sur 25 atteints de paludisme aigu, il a permis la disparition des formes asexuées du parasite en 3 à 6 jours (28).

Plus récemment a été étudiée l'activité antipaludique d'un nouveau dérivé, le sulfalène (Kelfizine *) dont la durée de demi-vie est de 65 heures et qui se lie dans une proportion de 40 à 50 % aux protéines. Semblant mieux toléré que les précédents, il s'est révélé particulièrement intéressant associé au triméthoprim (93).

2) LES SULFONES

Les observations faites dans les léproseries (LECKER 1956) de la rareté du paludisme chez les malades en traitement par les sulfones ont permis de mettre en évidence l'activité antipaludique de ces médicaments, qu'ont confirmé des études faites sur le terrain en AFRIQUE Occidentale et aux INDES. La diaphénylsulfone (ou diamino diphényl sulfone ou D.D.S.) seule, à des doses uniques allant de 50 à 100 mg s'est ainsi montrée efficace contre P. falciparum et P. vivax, mais non de façon constante (46). Une dose unique de 200 mg (BASU) entraîne régulièrement la disparition de la fièvre en 72 h. mais les recrudescences sont fréquentes. Ses propriétés sont considérablement majorées lorsqu'elle est associée à un autre médicament antipaludique.

Il est donc très intéressant de constater que ces 2 familles de médicaments, déjà très utilisés dans la pratique quotidienne de pathologie tropicale ont également des propriétés anti-paludiques que rend plus avantageuses leur activité contre certaines souches chloroquino-résistantes de P. falciparum. De nombreux points les rapprochent :

- leur mode d'action en tant qu'antifoliques sur le parasite (inhibition de l'utilisation de l'acide para amino benzoïque nécessaire à la multiplication des plasmodiums).

- leurs propriétés schizonticides sans activité sur les formes profondes ou les gamétocytes.

- leur lenteur d'action, mais aussi leur lenteur d'élimination qui permet l'administration d'une dose unique.

- leur synergie croisée ou avec d'autres antipaludiques, en particulier la pyriméthamine qui permet de multiplier les schémas thérapeutiques.

- leur activité, toutefois inconstante, nous l'avons déjà vu, à l'égard des souches chloroquino-résistantes de P. falciparum.

- la possibilité d'apparition d'une résistance croisée à leur égard de ce plasmodium.

- leurs effets secondaires possibles qui sont un obstacle à leur utilisation en prophylaxie de masse, difficilement contrôlée.

On connait les accidents hépatiques, rénaux des sulfamides. Leurs complications majeures sont cutanées. Un nombre non négligeable de syndromes de LYELL leur sont dus, même après des doses minimes. Les sulfones peuvent, comme les sulfamides, déterminer, chez les sujets déficitaires en glucose 6 phosphate déshydrogénase érythrocytaire, une anémie de type hémolytique qui a tendance à s'interrompre spontanément, car elle touche les hématies les plus vieilles qui sont les plus déficientes. Toutefois, étant donné la fréquence de la tare (10 à 25 %) dans la race Noire en particulier, et d'un état anémique de base relevant de causes multiples, il n'est pas opportun d'ajouter ce risque par une large diffusion de ces drogues, car la réparation de l'anémie peut être ralentie du fait des carences fréquemment associées. Les sulfones sont par ailleurs capables de déterminer des troubles psychiques, des polynévrites, des dermites de sensibilisation (fifth week dapsone dermatitis de Browne) parfois même des tableaux plus sévères constitués de fièvre, d'hématurie , d'hépatite toxique, volontiers associés à une pancytopénie sanguine.

3) UN DERIVE DES PYRIMIDINES , le triméthoprim a fait récemment son apparition. Comme ses précurseurs, il s'agit par inhibition de la réductase de l'acide déhydrofolique, mais semble-t-il sur un site moléculaire différent de celui sur lequel intervient la pyriméthamine. Sa toxicité est plus faible et s'il occasionne, lui aussi, des troubles digestifs, il a moins d'inconvénients hématologiques que les corps voisins.

Les doses thérapeutiques sont très nettement inférieures aux doses régulièrement toxiques chez l'animal. Ce produit s'est avéré particulièrement intéressant par sa rapidité d'action, par sa synergie avec les sulfamides. Cette dernière est évidente pour les souches plasmodiales chloroquino-sensibles, plus douteuse (dans l'état actuel de nos connaissances) pour les souches résistantes (93).

4) UN DERIVE DE L'ACRIDINE, le C I 423 a fait l'objet de travaux récents sur le terrain (105), notamment en RHODESIE DU SUD où il s'est révélé d'activité comparable à celle de la mépacrine sur la parasitémie aiguë, confirmant les données expérimentales établies sur l'infestation du singe par P. cynomolgi. Toutefois, au BRESIL, le médicament à des doses de 1,2 g et 1,50 g qui avait entraîné la guérison radicale de 2 sujets ayant présenté plusieurs recrudescences après les traitements classiques, n'a pas empêché les rechutes à court terme chez deux autres qui avaient reçu respectivement une dose de 1 g et de 1,20 g.

5) LE R C 12, est un dérivé du pyrocatéchol. Autant que l'on puisse en juger d'après l'expérimentation animale, il paraît doté de propriétés étioprophylactiques (105)

Il constitue donc peut être l'amorce d'une voie intéressante de recherche.

A la lumière de ce bref résumé des recherches en cours de chimiothérapie pouvant suppléer la chloroquine, on s'aperçoit que tous ces médicaments possèdent soit des actions limitées, soit des effets secondaires s'opposant à leur large utilisation. A côté de la quinine qui reste le médicament constamment actif, mais dont l'emploi est souvent rendu difficile par la nécessité de répéter les doses dans la journée et de prescrite des traitements prolongés (d'au moins 10 jours), il existe de nombreux médicaments dont on étudie actuellement diverses associations.

## D) SCHEMAS THERAPEUTIQUES PROPOSES EN FONCTION DE LA CHIMIO-RESISTANCE

### 1) TRAITEMENT CURATIF INDIVIDUEL

De nombreuses associations sont actuellement à l'étude, notamment au VIET-NAM d'où SHEEHY et collaborateurs (130) ont rapporté plusieurs propositions. Après n'avoir tiré aucun avantage des associations quinine-chloroquine ou chloroquine-quinacrine, les auteurs ont proposé diverses combinaisons :

- Associations à la quinine (650 mg 3 fois par jour pendant 14 jours), de 75 mg par jour de pyriméthamine pendant 3 jours.

Sur 135 patients, 125 furent guéris radicalement. Des 10 autres, un seul fut totalement réfractaire. Ce schéma paraît très satisfaisant à BLOUNT (14) qui lui attribue les succès de sa série.

- Association aux médications précédentes de sulfadiazine (0,5 g 4 fois par jour pendant 5 jours) : 95 % de guérisons radicales.

- 100 % (40/40) des malades traités par la quinine aux doses déjà mentionnées à laquelle furent adjoints la pyriméthamine (25 mg 3 fois par jour pendant 3 jours), la chloroquine (1,5 g en 3 jours) et la sulfadiazine (0,5 g 4 fois par jour pendant 5 jours) guérirent. Ce schéma est bien entendu trop complexe pour être d'utilisation courante, malgré ses bons résultats.

- L'adjonction de D.D.S. au traitement comportant la chloroquine pendant 3 jours et la quinine pendant 14 jours, apparaît intéressante. SHEEHY, REBA et collaborateurs (129) la prescrivent à raison de 25 mg par jour pendant 30 jours à la fin du traitement par la quinine, soit du 15è au 44è jour. Alors que, après quinine + chloroquine on observait 41 % de rechutes dans les 3 jours, l'adjonction de D.D.S. ramène à moins de 3 % le taux des rechutes (une rechute pendant la prise de sulfone, deux, plusieurs jours après l'arrêt de la thérapeutique). Pendant l'administration de ce médicament, un sujet de race Noire présenta au 14è jour une anémie hémolytique rapportée à un déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase érythrocytaire.

- Enfin, SHEEHY et REBA (117) ont proposé l'utilisation de colchicine associée à la quinine. Celle-ci est administrée aux doses déjà vues, pendant 14 jours. La colchicine est prescrite à raison de 5 mg le premier jour (en 10 prises) puis de 1 mg le 2è jour. Sur 21 malades traités ainsi, 17 guérirent radicalement, 4 rechutèrent dans des délais allant de 6 à 9 jours après l'arrêt du traitement.

Depuis les travaux de ces 2 auteurs au Sud VIET-NAM, de nombreuses études analogues se sont succédées.

L'association pyriméthamine sulfamides retard (sulfortho-diméthoxine en particulier) s'est révélée intéressante pour plusieurs raisons (65). L'effet synergique du sulfamide ci-dessus mentionné et de la pyriméthamine avait été reconnu par LAING , dès 1964. HARINASUTA (69) démontrait, 2 ans plus tard, l'activité de cette association contre les souches chloroquino-résistantes de P. falciparum. Cette notion était pleinement confirmée par CHIN (29) qui l'étendait même aux souches multi-résistantes.

Utilisée au CAMBODGE par VERDRAGER et collaborateurs (145), à raison d'une administration unique de 1 g de sulforthodiméthoxine et de 50 mg de pyriméthamine, cette association a permis la guérison radicale de 24 malades sur 27 traités. Dans la même région, parallèlement, la chloroquine administrée à la dose de 1,50 g en 3 jours n'avait guéri que 6 malades sur 19.

Toutefois, cette association semble assez longue à agir sur la parasitémie et paradoxalement, surtout dans les formes pauci symptomatiques d'infestation à P. falciparum. Ce fait, corrobé par le travail de POWELL et collaborateurs (110) sur l'action de la sulfadiazine associée à la pyriméthamine, semble lié au mode d'action des sulfamides sur le métabolisme de l'acide para-amino-benzoïque particulièrement indispensable au parasite en voie de multiplication. Enfin, aucune action n'a été notée sur les gamétocytes, l'effet constaté étant uniquement schizonticide.

L'association de sulfone (D.D.S.) et de pyriméthamine n'a pas semblé intéressante à VERDRAGER et collaborateurs (146). Bien plus, il apparaît que des phénomènes de résistance se manifestent très rapidement sans céder à l'augmentation des doses et que cette résistance acquise aux sulfones s'étend aux sulfamides, ce qui peut s'expliquer par le mode d'action identique de ces médicaments.

Plus récemment, MARTIN et ARNOLD (93) ont utilisé conjointement le sulfalène et le triméthoprim, sur 33 volontaires infectés par des souches sensibles (22 cas) et par des souches multi-résistantes de P. falciparum (11 cas). Pour les premiers, une dose unique de 0,25 g de sulfalène et de 0,125 g de triméthoprim permit la guérison de tous les cas. En ce qui concerne la deuxième série de malades (souches résistantes) des doses plus élevées furent utilisées (0,75 g de sulfalène et 0,50 g de triméthoprim). 10 des 11 malades guérirent sans rechute. Dans l'ensemble, les médicaments furent bien tolérés.

Enfin a été proposée une association de quinine (650 mg 3 fois par jour pendant 14 jours) de pyriméthamine (75 mg par jour pendant 3 jours) et de D.D.S. (2 mg par jour pendant 28 jours à partir du 7è jour du traitement). Il a permis de réduire le pourcentage des rechutes à 5 % dans le travail de BLOUNT (15), et à 3 % dans la série de BLOHM (13), alors que pour ce dernier, l'association quinine pyriméthamine laissait 7,4 % d'échecs.

Au terme de cette énumération de différents modèles proposés pour le traitement des accès aigus dûs à des souches chloroquino- résistantes de P. falciparum, un certain nombre de points sont à dégager :

Aucun schéma n'apparaît actuellement idéal. Bien sûr, il est difficile de conclure d'après des séries souvent très courtes et d'éliminer formellement la possibilité de recontamination au décours du traitement lorsque les études ont été faites sur le terrain, en zones d'endémie.

Certaines associations proposées sont trop complexes (utilisation de 3, voire 4 médicaments) ou nécessitent des traitements trop longs.

D'autres comportent un risque de résistance, notamment, nous l'avons vu, l'association D.D.S. pyriméthamine. Cette hypothèque qui pèse sur certaines drogues est une indication à la prudence dans leur utilisation. La possibilité de développer la résistance de P. falciparum avec des doses non curatives de sulfones ou de sulfamides, même associées à la pyriméthamine, devrait faire réserver ces médicaments aux hôpitaux et restreindre leur utilisation en thérapeutique de masse.

Il ne faut pas oublier qu'actuellement le problème de la chimio-résistance est très localisé et que son importance ne doit pas être dramatisée. En conséquence, les amino 4 quinoléines restent les éléments essentiels du traitement de l'accès palustre, selon les modalités que nous avons envisagées plus haut. Lorsque l'on a de bons arguments pour évoquer la chloroquino-résistance, on peut utiliser l'association pyriméthamine sulforthodiméthoxine qui a l'avantage de s'administrer en prise unique et d'être bien tolérée.

Dans les accès graves, la quinine trouve ici une nouvelle justification, par la constance et la rapidité de son action sur la parasitémie, même si elle laisse survenir des recrudescences à distance.

Enfin, il faut insister sur l'importance théorique des recherches en cours pour améliorer la chimiothérapie du paludisme, non pas tellement dans l'optique du traitement individuel, mais pour parer, comme nous le reverrons, à toutes les embûches du traitement de masse.

### 2) TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE INDIVIDUEL

Habituellement, c'est aux amino 4 quinoléines qu'on a recours pour protéger un individu non immun. La chloroquine est le médicament le plus utilisé à raison de 600 mg par semaine (en prises quotidiennes de 100 mg). L'amodiaquine, à raison d'une prise hebdomadaire de 300 mg, est également employée.

A la suite de la mise en évidence de phénomènes de résistance aux amino 4 quinoléines et de la constatation de nombreux cas de paludisme à P. falciparum survenant en dépit de la chimioprophylaxie (certaines réserves peuvent d'ailleurs être émises au sujet du respect intégral de celle-ci) les Américains ont proposé un schéma pour les

militaires opérant au Sud VIET-NAM. A la prise hebdomadaire de 300 mg de chloroquine et de 45 mg de primaquine, ils ajoutent l'administration quotidienne de 25 mg de D.D.S. Pour BLOUNT (15), cette méthode qui est peut-être mieux surveillée par ailleurs, a entraîné la nette régression des cas de paludisme sévère, en particulier la disparition des formes avec insuffisance rénale aiguë.

Un tel schéma prophylactique n'est concevable qu'à titre individuel pour un sujet n'effectuant qu'un séjour limité en zone d'endémie. Les problèmes posés par la chimio-prophylaxie de masse sont infiniment plus complexes.

## TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE

Il est aujourd'hui parfaitement établi que le paludisme est une des maladies les plus meurtrières et qu'il constitue une des entraves au développement économique des pays du Tiers Monde. L'organisation de campagnes antipaludiques ou de programmes d'éradication a permis d'obtenir en certaines régions des résultats spectaculaires. Chaque jour, le fossé se creuse entre les pays où la maladie est en voie d'extinction et qui connaissent l'amélioration de leur condition socio-économique et ceux - tels que l'AFRIQUE - où les programmes d'éradication sont à l'état embryonnaire et qui restent à l'arrière plan du reste du monde dans leur développement.

La lutte contre le paludisme est une nécessité impérieuse :

- Sur un plan purement individuel car dans les zones de transmission intense, l'enfant est infecté dès son jeune âge, sans cesse exposé aux réinfections et paie un lourd tribut à la maladie. Lorsqu'il ne peurt pas du paludisme, il en réchappe anémié, malnutri, proie facile des infections virales bactériennes ou parasitaires.

- Sur un plan économique, car nous l'avons vu, une maladie qui décime la population infantile ou fragilise la population adulte, est un obstacle à l'épanouissement d'une nation.

- Sur un plan mondial enfin, car la persistance d'un foyer palustre étendu en un point du globe est une menace permanente pour les pays récemment libérés de la maladie, en raison de la multiplication des moyens de transport et des mouvements de population.

C'est à cette oeuvre immense, d'intérêt général, que travaillent de nombreux organismes de santé publique sous l'égide de l'O.M.S.

Mais cette tâche ne peut s'accomplir que selon un plan tenant compte des connaissances actuelles sur la maladie et adapté aux conditions locales (24).

DIFFERENTES PHASES DU PROGRAMME D'ERADICATION

L'O.M.S. définit l'éradication du paludisme comme "l'arrêt de la transmission et la suppression du réservoir d'infection au moyen d'une campagne limitée dans le temps et portée à un tel degré de perfection que, lorsqu'elle prend fin , la reprise de la transmission n'est plus possible". (103).

Pour respecter les termes de cette définition, un programme d'éradication doit comporter 4 phases :

- une phase préparatoire qui prend fin au moment où une parfaite reconnaissance épidémiologique et géographique a été accomplie, où l'on a pu mettre sur pied les équipes spécialisées et résoudre les problèmes matériels majeurs.

- une phase d'attaque au cours de laquelle les mesures anti-paludiques visent à interrompre la transmission de la maladie de manière à assurer la couverture totale d'un secteur opérationnel.

- une phase de consolidation qui vise à éliminer toutes les infections qui subsistent et à contrôler l'efficacité de la phase précédente.

- enfin, une phase d'entretien qui doit maintenir les bons résultats obtenus par les efforts antérieurs et empêcher la réimplantation de la maladie à partir de cas importés. Cette dernière phase est appelée à se poursuivre tant que l'éradication complète de la maladie n'aura pas été réalisée dans le monde entier.

PLACE DE LA CHIMIOTHERAPIE DANS L'ERADICATION DU PALUDISME

Le rôle de la chimiothérapie dans la lutte contre le paludisme est maintenant reconnu par tous. Elle intervient à toutes les phases du programme d'éradication en association avec les autres méthodes, en particulier l'application d'insecticides à effet rémanent.

A la phase préparatoire, elle est indiquée pour réduire la mortalité et les souffrances infligées par le paludisme, en traitant immédiatement les symptômes cliniques parmi les sujets les plus exposés de la population. A ce stade où la transmission se poursuit sans entraves, le traitement

radical ne se justifie pas, et la distribution large de médicaments n'est pas à conseiller.

A la phase d'attaque, la chimiothérapie est essentielle. Pendant la première année, elle aide à interrompre la transmission. Mais c'est surtout pendant les 2è et 3è années qu'elle est particulièrement nécessaire, dès que le dispositif de dépistage des cas fonctionne à plein rendement. Elle a pour objet de soulager rapidement les malades et de les rendre non infectieux pour le moustique jusqu'à ce que les résultats des examens de sang soient connus (traitement présomptif). Le traitement radical des infections à rechutes est pratiqué dans les deux dernières années de cette phase d'attaque pour éliminer le plus grand nombre possible d'infections avant l'arrêt des pulvérisations.

A la phase de consolidation, la chimiothérapie a un rôle majeur à jouer car le traitement présomptif de tous les sujets présumés atteints de paludisme puis le traitement radical de tous les cas confirmés, sont les principaux moyens d'éliminer toutes les infections qui subsistent et d'empêcher la formation de nouveaux foyers de transmission.

A la phase d'entretien, seule la guérison radicale de tous les cas importés, peut éviter la réimplantation de la maladie.

Tels sont les principes généraux de l'utilisation de la chimiothérapie dans l'éradication du paludisme. Mais la méthode n'est pas sans inconvénients, elle n'est pas non plus sans faiblesses ni sans limites. Des schémas pratiques sont proposés, ils doivent être, en fait, modelés sur les conditions locales et les possibilités de la lutte contre l'Anophèle. Ce sont ces différents points que nous allons maintenant successivement envisager.

## LES INCONVENIENTS THEORIQUES DE LA CHIMIOTHERAPIE DE MASSE

L'immunité acquise contre le paludisme est, nous l'avons vu, une immunité dite de prémunition qui n'est efficace que tant que dure la parasitémie.

A la suite d'infections répétées, l'enfant vivant en zone d'endémie va acquérir des anticorps protecteurs dont la synthèse va sans cesse être stimulée par les réinfections et qui vont inhiber les manifestations cliniques de la maladie.

Si la chimiothérapie est conduite sans précaution, elle risque, en empêchant le développement de la parasitémie, d'inhiber la formation d'anticorps et de rendre le sujet plus sensible à la maladie lorsque son effet aura disparu.

En effet, pendant les campagnes d'éradication P. falciparum est le premier à disparaître. Les infections nouvelles à P. malariae peuvent régresser avant les précédentes, mais les infections anciennes, par le biais des rechutes tardives, demandent plusieurs années pour s'éteindre.

La chimiothérapie capable d'éliminer P. falciparum n'élimine pas les rechutes tardives dues à P. vivax ou P. malariae. Bien plus, ces deux dernières espèces sont susceptibles de reparaître lorsque la chimioprophylaxie est interrompue.

DESOWITZ et coll. (50) ont étudié l'influence de l'administration d'antipaludiques sur le devenir de l'immunité. Les pulvérisations et la distribution de médicaments, opérées deux fois par an, ne modifient pas l'état immunitaire des adultes, alors que dans la même région, pendant le même temps, les enfants ne développent pas (ou peu) d'anticorps décelables par les techniques d'hémagglutination. La labilité du capital immunitaire de l'enfant vivant en zone hyperendémique est attestée également par les études de PRINGLE et coll. en Afrique orientale (112). Une période de protection, même très courte (un mois ou deux), diminue significativement le taux d'anticorps.

Ces constatations incitent donc à la plus grande prudence pour déterminer le rythme de l'administration des drogues et les fractions de population qu'elle doit concerner. Une fois l'éradication obtenue, une vigilance constante est nécessaire pour prévenir la réimplantation du paludisme parmi une population qui, débarrassée de la maladie depuis plusieurs années, n'est plus immunisée et s'avère particulièrement réceptive.

METHODES PROPOSEES

Plusieurs techniques d'administration des médicaments sont utilisées aujourd'hui. Elles tiennent compte des impératifs généraux de la chimiothérapie et tentent de dépasser les limites imposées par les carences des médications actuelles ou leurs effets toxiques à plus ou moins long terme.

- Le traitement préventif.

On entend par cette expression, l'administration d'antipaludiques à dose unique à un sujet présumé atteint de paludisme avant que ne soit connu le résultat de l'examen du sang. Cette méthode intervient dans les dernières années de la phase d'attaque et est un des éléments de la phase de consolidation. Elle repose sur l'emploi des amino-4-quinoléines (chloroquine surtout à la dose unique de 600 mg pour l'adulte) associée à un sporontocide, systématiquement dans les régions ou sévit P. falciparum, de façon facultative pour les autres espèces

plasmodiales. Dans ce dernier cas, ce sont les conditions locales (efficience des services de santé et de dépistage) qui commande l'adjonction du sporontocide. Ce dernier peut être la pyriméthamine à la dose unique de 50 mg ou la primaquine-base à raison de 45 mg. Ces doses concernent les adultes et doivent bien entendu être réduites en fonction de l'âge lorsqu'elles sont administrées à l'enfant.

- Le traitement radical.

Ce traitement vise à obtenir la guérison radicale de tous les cas de tous les cas de paludisme confirmé et intervient pour prévenir la propagation de la maladie, dans les régions qui ne sont plus protégées par les pulvérisations d'insecticides. Il diffère selon l'espèce plasmodiale en cause.

a) dans les infections à P. falciparum

Le schéma comportant l'administration de chloroquine à raison de 1500 mg en trois jours donne la plupart du temps satisfaction. Quelques auteurs préconisent toutefois l'adjonction d'un traitement bref à la primaquine (15 mg par jour pendant trois ou cinq jours) pour hâter l'élimination des gamétocytes. Dans le but de prévenir la transmission, on peut associer aux amino-4-quinoléines, une dose unique de 50 mg de pyriméthamine pour son activité sporontocide.

b) dans les infections à P. vivax, P. malariae, ou P. ovale

qui ont tendance aux rechutes à distance, le traitement radical comporte la chloroquine (1500 mg en trois jours) suivie de l'administration de primaquine base (15 mg par jour pendant 14 jours). La longueur de ce traitement qui s'avère constamment efficace constitue un obstacle à son utilisation. Aussi des schémas voisins ont-ils été proposés :

- L'association de 300 mg de chloroquine et de 45 mg de Primaquine base une fois par semaine pendant 8 semaines consécutives a permis d'obtenir de bons résultats sur la souche Chesson de vivax et a l'avantage de réduire la posologie des amino-8-quinoléines ce qui peut être intéressant dans les régions où le déficit érythrocytaire en G 6 P D est fréquent.

- La réduction à 5 jours du traitement par la primaquine base a été proposée aux INDES où le pourcentage de rechutes n'excède plus 5%. Au MEXIQUE, en revanche, le traitement de 5 jours, appliqué à la fin de la phase d'attaque laisse persister un pourcentage de rechutes voisin de 10 %.

- Les modalités d'application du traitement radical soulèvent, on le voit, d'innombrables difficultés, liées à l'apparition d'une

chimio-résistance de quelques souches de P. falciparum,aux inconvénients d'une thérapeutique nécessairement étalée sur plusieurs jours et par conséquent difficilement contrôlable, à l'absence de médicaments très actifs sur les formes exo-érythrocytaires profondes. Nous reprendrons plus bas, et de façon plus détaillée, ces différents points.

- Le traitement médicamenteux de masse.

Il intervient à la phase d'attaque de l'éradication, comme adjuvant des pulvérisations d'insecticides dans les régions où celles-ci peuvent conduire à une interruption de la transmission ; comme complément des pulvérisations ; ou comme mesure unique dans les régions où les insecticides sont inopérants ou impossibles à utiliser. Ces conditions d'utilisations déterminent le rythme de distribution des médicaments.

Lorsque les deux méthodes prophylactiques sont utilisées conjointement, il est possible de donner les antipaludiques chaque quinzaine ou chaque mois, voire même uniquement au moment des pulvérisations.

Lorsque la chimiothérapie est utilisée seule, il est préférable d'avoir recours à un rythme plus accéléré de distribution si possible hébdomadaire, surtout en période de transmission maximale.

Deux grands problèmes sont à résoudre quand on inaugure un traitement de masse :

Qui traiter et comment traiter ?

L'idéal est, bien sûr, de traiter la totalité de la population,par ce biais on tend à diminuer le réservoir de parasite et, partant, la transmission. Mais les conditions sont parfois telles que cette pratique est impossible et qu'il faut sélectionner certaines fractions de la population particulièrement exposées aux risques morbide ou léthal. En pareil cas la tendance actuelle est donc de traiter les enfants d'âge scolaire, facilement contactés dans les écoles, les femmes enceintes et certaines catégories sociales, particulièrement actives. Cette méthode n'est, bien entendu, qu'un pis aller, une mesure que l'on s'efforce de limiter aux premiers temps de l'éradication.

Quant aux médicaments à employer et à la forme sous laquelle les administrer, deux schémas sont possibles :

a) distribution de comprimés.

Le médicament de choix est une amino-4-quinoléine que l'on associe à la pyriméthamine, au proguanil, à la pyriméthamine ou à la primaquine. Selon le rythme de distribution on donne pour un intervalle

hebdomadaire 300 mg de chloroquine base associée à 25 - 50 mg de pyriméthamine ou 30 - 45 mg de Primaquine base ; pour un intervalle bi-hebdomadaire ou mensuel, les doses d'amino-4-quinoléine seront sensiblement majorées (450 - 600 mg). Il est conseillé au cours de ces traitements de ne jamais utiliser seuls des médicaments pouvant induire une résistance. L'inconvénient de cette technique de distribution est qu'elle suppose une organisation matérielle particulièrement développée et qu'elle ne peut s'adresser qu'à une population fixe.

b) distribution de sel médicamenté

Pour tenter d'atteindre le plus possible d'individus par la chimioprophylaxie, Pinotti eut l'idée d'incorporer au sel de cuisine, de la chloroquine. A condition de prendre la précaution d'uniformiser les sources d'approvisionnement pour ne déverser sur le marché que le sel médicamenté, cette méthode s'avère intéressante et a déjà été appliquée au Brésil, au Ghana, au Cambodge et en Iran. Mais c'est en Guyanne Britannique que les études les plus poussées de cette technique ont été faites. Ainsi, dans un district de 18.000 habitants, où en 1960, sur 5.400 examens on avait découvert 402 lames positives, des examens pratiqués trois mois après le début de la campagne, sur un même nombre d'échantillons ne retrouvaient aucun cas de paludisme. On s'est demandé si l'apparition de souches chloroquino-résistantes de P. falciparum au Cambodge et en Amazonie, ne correspondait pas à l'emploi du sel chloroquiné. En fait, des phénomènes identiques se sont produits dans des régions où ce type de prophylaxie n'est pas utilisé.
GIGLIOLI, d'autre part, fort de son expérience guyanaise, récuse cette explication (105).

CONTROLE DE L'ERADICATION

L'éradication du paludisme peut être considérée comme réalisée quand des opérations convenables de surveillance n'ont révélé aucun signe de transmission ou d'endémicité résiduelle pendant trois ans consécutifs.

Pour affirmer l'éradication, il faut réunir un certain nombre de preuves (101) :

- preuve de l'efficacité du système de surveillance ;
- preuve qu'aucun cas indigène ayant débuté pendant la période de trois ans considérés n'a été découvert ;
- dépistage et inventaire des infections récentes selon quatre types : cas importés, rechutes, cas provoqués, (par transfusion sanguine, par exemple), cas introduits ;
- preuve de la disparition du vecteur principal (ou de son caractère indemne de toute infection).

Dans la prévention de la réintroduction du paludisme la chimiothérapie a un rôle important à jouer à côté de toute une série de mesures techniques et administratives.

Elle permet en effet de réaliser le traitement présomptif ou le traitement radical (selon les circonstances) de sujets suspects provenant de zones encore impaludées.

LES LIMITES ACTUELLES DE LA CHIMIOTHERAPIE APPLIQUEE A L'ERADICATION DU PALUDISME.

L'étude qui a été faite plus haut des médicaments actuellement utilisables dans le traitement du paludisme, pourrait conduire à un optimisme trompeur. Certes les drogues actuelles sont actives mais il ne faut pas perdre de vue que le clinicien et le paludologue ont à résoudre des problèmes totalement différents. Le clinicien a, à sa disposition, un grand nombre de drogues dont les combinaisons diverses viennent à bout des difficultés rencontrées. Au contraire, le paludologue travaille dans des conditions socio-économiques qui rendent pratiquement impossible le recours aux artifices utilisés par le thérapeute. La pleine utilisation des médicaments actuels y est illusoire. La nécessité d'un antipaludique idéal se fait donc sentir, qui réunirait les avantages suivants: activité contre toutes les formes du parasite, impossibilité de susciter une résistance, longue durée d'action permettant d'espacer les prises, enfin faible toxicité et bas prix de revient.

Si les programmes en cours d'exécution tentent d'utiliser au mieux les médicaments actuels, les recherches doivent se poursuivre pour tenter de mettre au point ce médicament d'avenir :

a) RECHERCHE D'UN MEDICAMENT ACTIF SUR TOUTES LES FORMES DU PARASITE

Nous avons vu, en entamant le chapître consacré à la thérapeutique que l'activité d'un médicament antipaludique peut se classer en 5 rubriques selon le stade parasitaire sur lequel elle se manifeste. Nous avons vu également que certaines drogues présentent plusieurs de ces actions, mais celles-ci sont souvent incomplètes ou trop brèves, ou s'assortissent d'un degré certain de toxicité à long terme.

Il faudrait trouver un médicament qui permette une prophylaxie clinique, qui ait une action curative rapide et complète et une action sporontocide.

Parmi les voies de recherche actuellement ouvertes, aucun produit, aucune famille chimique ne donnent l'espoir de répondre à ces demandes.

b) PROBLEME DE LA CHIMIO-RESISTANCE.

Il est facile d'imaginer les redoutables répercussions que pourrait avoir une extension de la résistance à la chloroquine de P. falciparum.

Nous avons envisagé les principales recherches qui se poursuivent pour résoudre le problème. En attendant qu'une médication pleinement satisfaisante soit mise au point, certaines mesures peuvent être d'ores et déjà prises :

1) pour prévenir l'apparition de la chimio-résistance

Bien que le mécanisme de la chloroquino-résistance soit inconnu, et à la lumière de ce que l'on sait de la résistance à la pyriméthamine et au proguanil, on peut dire qu'il est particulièrement important de n'utiliser que des médicaments répondant exclusivement à l'objectif thérapeutique fixé. Il convient ainsi d'éviter, à quelque posologie que ce soit, les médicaments clino-prophylactiques ou sporontocides pour le traitement des accès aigus ou la suppression des parasitémies intenses. L'expérience prouve que l'emploi de doses trop faibles ou trop espacées favorise l'apparition de résistance. D'une façon générale, les associations médicamenteuses limitent sûrement ce risque. Il convient, en particulier, de ne jamais employer, seule, la pyriméthamine ( notamment dans le sel de cuisine) pour le traitement de masse.

2) pour empêcher l'extension d'une chimio-résistance confirmée

Dès qu'un cas de chimio-résistance est suspecte dans une zone jusque là indemne, il le confirmer par l'épreuve pratique en 2 étapes, préconisée par l'O.M.S. (105). Puis,il est nécessaire de juger de l'étendue du problème par une enquête épidémiologique minutieuse qui indiquera les mesures à prendre. De toutes façons, il faudra limiter la propagation de la souche résistante par le moustique en procédant à des pulvérisations d'insecticides, et éliminer le parasite résistant chez l'Homme par une médication appropriée : dose de chloroquine plus élevée ; adjonction de quinine ou d'une amino-8-quinoléine, ou recours à une association sulfamide-long retard-pyriméthamine.

c) RECHERCHE D'UN MEDICAMENT A LONGUE DUREE D'ACTION

Il est fondamental, pour l'efficience des campagnes d'éradication, que soient mis au point des médicaments dont la lente élimination permette d'espacer les prises.

Sur un plan théorique, la mise au point d'un médicament à longue durée d'action peut reposer sur la réalisation d'un retard à la dégradation,d'un retard à l'excrétion ou d'un ralentissement de l'absorption de la drogue.

Les recherches récentes ont abouti à la découverte de quelques produits intéressants :

- le pamoate de cycloguanil (C I 501 ou Camolar *) est un dérivé du proguanil mis au point par Thompson et coll. en 1963. Une dose unique d'une suspension huileuse de ce produit, administrée par voie parentérale protége le singe pendant plusieurs mois contre P. cynomolgi. La durée de la protection est liée à la dose (128):50 mg par Kg de poids assurent la protection du singe pendant 6 à 11 mois (42). Des expériences faites sur des volontaires humains, ont montré qu'une dose de 5 mg/kg protège contre la souche CHESSON de P. vivax (30) mais est inopérante contre les souches résistantes au proguanil (35). La même dose de 5 mg/kg protège pendant 383 jours des volontaires contre une souche rhodésienne de P. falciparum (40). Les études faites au Pakistan occidental (41) ont révélé une résistance croisée évidente du proguanil et du Camolar * .Lorsque ce dernier fut utilisé comme traitement suppressif en Gambie, il ressortit qu'il favorisait la résurgence de souches résistantes (90).

- THOMPSON en 1965, étudia l'activité antipaludique retard de la D.A.D.D.S. (diacétyl-diamino-diphénylsulfone) seule ou associée au Camolar à parties égales (C I 564). Le C I 564 se révéla mieux toléré et plus efficace dans son rôle protecteur que les 2 produits considérés séparément. La protection dura 90 jours pour P. falciparum et 60 à 90 jours pour P. vivax. Les effets furent beaucoup moins évidents pour P. malariae. Dans le cas du C I 564, une certaine tolérance au proguanil d'une souche de P. falciparum se développe consécutivement au traitement (31).

- Un produit actif par voie orale, dérivé des pipérazines (le R P 12278) a été synthétisé en France. Expérimentalement, il exerce une action suppressive de 60 jours contre P. berghei et à une concentration hépatique élevée de façon prolongée. Les premiers essais cliniques au Sénégal (121) pendant lesquels le produit fut administré à raison de 600 mg une fois ou 2 par mois, ont prouvé que le médicament n'était pas plus efficace que la chloroquine, mais mieux accepté car non amer.

CAUSES D'ECHEC

Parmi les causes d'échec ou de retard à la réalisation d'une campagne d'éradication du paludisme, il faut mentionner celles qui relèvent du vecteur anophélien. Notre propos n'est pas de nous étendre sur ce point. Mais nous dirons cependant qu'une meilleure connaissance de la biologie de l'Anophèle, des phénomènes de résistance aux insecticides,que la mise au point de substances nouvelles sont indispensables, parallèlement aux efforts portant sur l'amélioration de la chimiothérapie.

Enfin, il est possible que la transmissibilité à l'Homme de plasmodiums de Singe vienne compliquer la lutte contre le paludisme (34). On savait depuis longtemps, que P. knowlesi pouvait déterminer chez l'Homme des réactions fébriles. Ce parasite fut d'ailleurs quelques temps utilisé pour l'impaludation thérapeutique. Puis des cas de contamination humaine accidentelle, en laboratoire, par des moustiques infectés par P. cynomolgi, furent rapportés par EYLES. Des cas d'infections naturellement acquises ont été rapportés en Malaisie par CHIN et CONTACOS et au Brésil par EYLES. Dans le 1er cas il s'agissait de P. knowlesi dans le second de P. simium.

BRUCE CHWATT (25) a récemment souligné l'hypothétique importance de ce type de contamination.

La maladie ainsi provoquée peut tourner court ou évoluer comme un paludisme humain habituel. Il est difficile de fixer l'étendue actuelle de ce problème car les parasites du singe ont une morphologie très voisine de celle des plasmodies humaines. Toutefois, si la possibilité de cette transmissibilité à l'Homme devait se confirmer, la tache des épidémiologistes s'en trouverait singulièrement compliquée et les programmes d'éradication seraient remis en question (134).

A côté des difficultés inhérentes à la chimiothérapie elle-même au vecteur ou à l'épidémiologie de la maladie, il nous faut dire quelques mots des obstacles qui se dressent devant l'accomplissement des programmes d'éradication :

- obstacles politiques et administratifs dont on ne devine que trop aisément la nature

- obstacles sociaux qu'il faut chercher à vaincre par des campagnes d'éducation et d'explications

- obstacles techniques dans la constitution d'équipes sanitaires et la réalisation pratique des campagnes.

Malheureusement, devant cette foule de difficultés, le médecin est trop souvent désarmé.

PERSPECTIVE D'AVENIR : LA VACCINATION ?

La possibilité d'une immunothérapie passive du paludisme a été entrevue depuis les travaux de Mc GREGOR. Avec COHEN, cet auteur démontra que l'administration de gamma globulines spécifiques réduisait notablement la parasitémie d'un malade atteint de paludisme aigu (36).

Ainsi, chez les enfants parasités par P. falciparum qui, avant le traitement, avaient dans le sang 10.000 à 230.000 parasites/mm3, on ne mettait plus en évidence après 3 injections de gamma globulines à 24 h d'intervalle, qu'une parasitémie abaissée au 1/100 ou au 1/1000 et qui disparaissait complètement au-delà du 9è jour. Les gamma globulines en revanche ne possédaient aucune action sur les gamétocytes.

De ces études préliminaires, Mc GREGOR déduisit que l'immunothérapie passive ne saurait constituer une thérapeutique valable, mais que les expériences rapportées laissaient apparaître la possibilité théorique d'une vaccination antipalustre par analogie avec les phénomènes immunitaires déclenchés par d'autres micro organismes (87).

On étudie actuellement la possibilité d'obtenir des souches plasmodiales atténuées, capables de susciter l'immunité, mais dépourvues d'effets pathogènes. Plusieurs procédés sont proposés pour réaliser cette atténuation : culture in vitro, passages sur hôtes inhabituels, exposition aux rayonnements U V ou ionisants.

Des résultats encourageants ont été obtenus chez les rongeurs et les oiseaux. Mais il semble que se développe, par les procédés mentionnés, une immunité exclusive à l'égard du stade parasitaire inoculé.

De nombreux points sont donc à éclaircir dans les phénomènes qui se déroulent à la suite de l'injection du matériel parasitaire de virulence atténuée, avant qu'un vaccin polyvalent protégeant l'Homme soit mis au point. Mais la voie de recherche est désormais ouverte et c'est peut-être dans cette vaccination qui s'ébauche que l'on trouvera la solution au problème de l'éradication mondiale du paludisme.

# CONCLUSIONS

L'Histoire de ces dernières années est venue révéler que le paludisme, endémie mondiale majeure, ne pouvait plus être ignoré du médecin, quel que soit son pays d'exercice.

C'est le plus souvent à partir des cas importés qu'a pu être développée une meilleure connaissance physiopathologique de l'accès palustre, singulièrement de l'accès pernicieux.

L'importance des altérations de la microcirculation (phénomènes de sludge liés à une perte des charges négatives, coagulation intravasculaire) est soulignée par de nombreux auteurs qui leur font jouer un rôle capital dans la genèse de l'anoxie tissulaire.

Les manifestations neurologiques relèvent d'un tel mécanisme qui explique leur reversibilité possible pendant un temps assez prolongé de l'évolution.

L'insuffisance rénale de l'accès pernicieux est liée à un trouble de l'hémodynamique glomérulaire et a bénéficié des techniques modernes d'épuration. L'oedème pulmonaire, parfois décrit, n'est qu'un accident de surcharge liquidienne chez un malade à la fonction rénale altérée.

L'application au paludisme des méthodes de recherche immunologique a permis de progresser dans la connaissance des mécanismes immunitaires de cette affection. En dehors de cet aspect théorique sur un plan pratique, les techniques usuelles de laboratoire (fixation du complément et surtout immunofluorescence) ont un intérêt non dans le diagnostic de cas isolés, mais lors des enquêtes de masse.

D'autre part, c'est à un mécanisme immunologique qu'on attribue les syndromes néphrotiques observés dans certains paludismes à P. malariae, la splénomégalie palustre, l'anémie enfin que l'hémolyse parasitaire ne peut toujours expliquer à elle seule.

Sur le plan thérapeutique, le schéma curatif classique faisant appel aux propriétés schizonticides des amino-4-quinoléines (chloroquine surtout) reste valable dans la grande majorité des cas.

La quinine intraveineuse est la drogue indispensable de l'accès pernicieux, associée aux thérapeutiques symptomatiques imposées par l'état du malade (réhydratation, transfusion, ventilation assistée, épuration extra rénale).

L'apparition d'une chimio-résistance étendue aux amino-4-quinoléines, de certaines souches de P. falciparum oblige à faire appel aux propriétés schizonticides de familles chimiques diverses : sulfamides, sulfones, pyrimidines.

Divers schémas d'association sont actuellement proposés entre ces médicaments comme avec la quinine qui s'avère encore d'efficacité constante.

Si cette chimio-résistance est encore d'observation localisée, rien ne permet de nier son extension possible. Actuellement cependant, elle ne peut modifier qu'en des régions très précises, les règles classiques de la chimio-prophylaxie individuelle.

En fait, les problèmes thérapeutiques majeurs ne sont pas ceux des souches résistantes de P. falciparum mais bien plutôt ceux posés par la chimioprophylaxie de masse. Celle-ci s'avère essentielle dans la lutte contre le paludisme, associée aux campagnes de désinsectisation, selon une chronologie qui peut varier.

Dans ses modalités d'application, la chimioprophylaxie de masse est difficilement applicable, elle s'adresse aux groupes de population particulièrement exposés en leur permettant toutefois d'acquérir un état de prémunition qui dispense de la prise prolongée de médicaments. C'est dire qu'elle doit se borner à supprimer les manifestations cliniques de la maladie sans être radicalement curative.

Aucun médicament ne répond actuellement aux conditions idéales d'une utilisation de masse qui exigerait :

- une action sur les formes exo érythrocytaires profondes, à l'origine des rechutes ;

- une action sur les gamétocytes par laquelle serait interrompue la transmission de la maladie à l'Anophèle vecteur ;

- une action sur les schizontes résistant aux antipaludiques.

Un tel médicament devrait par ailleurs présenter une durée d'action prolongée sur plusieurs mois pour faciliter les campagnes d'éradication.

Ces différents points constituent autant de voies de recherche, qui, avec les premieres espérances d'immunothérapie, permettent d'envisager le jour où le paludisme sera éradiqué.

oOo

Vu, le Président de Thèse
Professeur A. DOMART

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE.

## BIBLIOGRAPHIE


1 - ADNER M.M., ALTSTATT L.B. and CONRAD M.E. -

Coombs, positive hemolytic disease in malaria

Ann. Int. Med. 1968, n°1, 33-38.

2 - ALLISON A.C. -

Protection afforded by sickle cell trait against subtertian malarial infection.

Brit. M.J. 1954, 1, 290-294.

3 - ALLISON A.C. -

Inherited factors in blood conferring resistance to protozoa
In immunity to protozoa. A symposium of the British Society for Immunology.

Edited by P.C.C. Garnham et al. Philadelphia Davis 1963, 359 p.

4 - ALVING A.S. -

Studies on chronic toxicity of chloroquine (S N 7618)

J. Clin. Investigation. 1948, 27, 60-65.

5 - ALVING A.S. -

Mitigation of haemolytic effect of primaquine and entrancement of its action against exoerythrocytic form of Chesson strain of Plasmodium vivax by intermittent regimens of drug administration: preliminary report.

Bull. World. Health. Organ., 1960, 22, 621-631.

6 - ARENDS T. -

High concentration of Hb $A_2$ in malaria patients.

Nature, 1967, 215, n° 5109, 1517.

7 - BARRETT E.L. -

Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency : brief review.

Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 1966, 60, 267-275.

8 - BARRETT CONNOR E. -

Plasmodium vivax malaria and Coombs' positive anemia.

Ann. Int. Med., 1967, 67, n° 6, 1163-1171.

9 - BARTELLONI P.J., SHEEHY T.W. and TIGER H.W.D. -

Combined therapy for chloroquine-resistant
Plasmodium falciparum infection : concurrent use of long acting sulphormethoxine and pyrimethamine.

J.A.M.A., 1967, 199, 173-177.

10 - BERBERIAN D.A. -

Recent advances in Malariology.

Am. J. Med., 1969, 46, 1, 96.

11 - BERGER M., BIRCH L.M. and CONTE N.F. -

The nephrotic syndrom secondary to acute glomerulonephritis during falciparum malaria.

Ann. Int. Med., 1967, 67, n° 6, 1163-1171.

12 - BERRY L.J. -

In "Bacterial Endotoxins". M. Landy and W. Braun editors

New Brunswick. Institute of Microbiology, 1964, 842 p.

13 - BLOHM R.W. -

Malaria, present concepts of treatment.

Med. Ann. Dis. Columbia, 1968, 37, 20.

14 - BLOUNT R.E. -

Management of chloroquine resistant falciparum malaria.

Arch. Int. Med. 1967, 119, 6, 557-560.

15 - BLOUNT R.E. -

Acute falciparum malaria.

Ann. Int. Med., 1969, 70, 11, 142-147.

16 - BOURKE A.T.C., PUHOMCHAREON S., CADIGAN F.G., GOULD D.J. and PINSWASDI K. :

Prevalence of malaria exhibiting reduced sensitivity to chloroquine in Southern Thailand.

Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 1966, 60, 225-230.

17 - BOX E.D., BOX Q.T. and YOUNG M.D. -

Chloroquine resistant Plasmodium falciparum from Porto Velho.

Am. J. Trop. Med. Hyg., 1963, 12 , 300.

18 - BOYD M.F. -

Observations on naturally and artificially induced quartan malaria.

Am. J. Trop. Med., 1940, 20, 749, 798.

19 - BOYD M.F. -

Malariology. A comprehensive survey of all aspects of this group of diseases from a global standpoint : by 65 contributors.

Saunders Philadelphia, 1949, 2 vol., 874-881.

20 - BROOKS M.H., MALLOY J.P. and TIGERRTT W. -

Pathophysiology of acute falciparum malaria
I. Correlations of chimical and biochemical abnormalities.

Am. J. Med., 1967, vol. 43, n° 735.

21 - BROOKS H.M., KIEL F.W., SHEELY T.W. and BARRY K.Q. -

Acute pulmonary edema in falciparum malaria.

New. Eng. J. Med., 1967, 67, n°6, 1163-1171.

22 - BROWN K.N., and BROWN I.N. -

Immunity to malaria antigenic variation in chronic infections of Plasmodium knowlesi.

Nature (London), 1965, 208, 1286-1288.

23 - BRUCE-CHWATT L.J. -

Congenital transmission of immunity in malaria. In immunity to protozoa. A symposium of the British Society for immunology.

Edited by P.C.C. Garnham Philadelphia, 1963, 359 p.

24 - BRUCE-CHWATT L.J. -

Malaria research for malaria eradication.

Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 1965, 59, 105-137.

25 - BRUCE-CHWATT L.J. -

Malaria zonosis in relation to eradication.

Trop. geogr. med., 1968, 20, 1, 50-87.

26 - BURNS R.P. -

Delayed onset of chloroquine retinopathy.

New Eng. J. Med., 1966, 275, 693-696.

27 - CARTIER F., VACHON F. et WITCHITZ S. -

L'oedème aigu pulmonaire sans cardiopathie antérieure.

Journées de Réanimation de l'Hôpital Cl. Bernard. Arnette, Ed., Paris, 1967.

28 - CHARMOT G. -

Sulfones et sulfamides dans le traitement du paludisme.

Presse Med., 1968, 76, n° 21, 2657.

29 - CHIN W., CONTACOS P.G., COATNEY G.R. and KING H.K. -

Evaluation of sulfonamides, alone or in combination with pyrimethamine in treatment of multi resistant falciparum malaria.

Am. J. Trop. Med. & Hyg., 1966, 15, 823-829.

30 - CHIN W., and CONTACOS P.G. -

Recently isolated West Africain strain of Plasmodium ovale.

Am. J. Trop. Med. & Hyg., 1966, 15, 1-2.

31 - CHIN W., CONTACOS P.G. and COATNEY R.G. -

Evaluation of C I 564 against multiresistant falciparum malaria.

Am. J. Trop. Med. & Hyg., 1967, 16, n° 5, 580.

32 - CHIPMANN M. -

Involvment of the nervous system in malaria in Thailand.

Trop. and geogr. Med., 1967, 19, n° 4, 8, 14.

33 - COATNEY G.R. -

Pitfalls in discovery : chronicle of chloroquine.

Am. J. Trop. Med. & Hyg., 1963, 12, 121-128.

34 - COATNEY G.R. -

Simian Malaria : its importance to world-wide eradication of malaria.

J.A.M.A., 1963, 184, 876.

35 - COATNEY G.R., CONTACOS P.G. and LUNN J.S. -

Further observations on antimalarial activity of C I 501 (Camolar) against Chesson strain of vivax malaria.

Am. J. Trop. Med. & Hyg., 1964, 13, 383-385.

36 - COHEN S. and Mc GREGOR I.A. -

Gamma globulin and acquired immunity to malaria.
In immunity to protozoa. A symposium of the British Society for Immunology.

Edited by P.C.C. Garnham et al. Philadelphia Davis, 1963, 359 p.

37 - COLLINS W.E., JEFFERY G.M. and SKIMNER J.C. -

Fluorescent antibody studies in human malaria
Development of antibodies to plasmodium falciparum in semi-immune patients.

Am. J. Trop. Med. & Hyg., 1964, 13, 777-782.

38 - CONGRES INTERNATIONAL DE PARASITOLOGIE -

TEHERAN, 1968.

39 - CONRAD M.E. -

Pathophysiology of malaria.

Ann. Int. Med., 1969, 70, 1, 134-141.

40 - CONTACOS P.G., LUNN J.S. and COATNEY G.R. -

Drug resistant falciparum malaria from Cambodia and Malaya.

Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 1963, 57, 417.

41 - CONTACOS P.G., COATNEY G.R., LUNN J.S. and CHIN W. -

Resistance to cycloguanil pamoate (C I 501) by falciparum malaria in West Pakistan.

Am. J. Trop. Med. & Hyg., 1965, 14, 925.

42 - CONTACOS P.G., COATNEY G.R., LUNN J.S. and CHIN W. -

Urinary excretion and antimalarial activity of C I 501 (cycloguanil-pamoate Camolar) against vivax and falciparum malaria.

Am. J. Trop. Med. and Hyg., 1966, 15, 281-286.

43 - COOPER W.C., MYATT A.V., HERNANDEZ T., JEFFERY G.M. and COATNEY G.R. -

Studies in human malaria XXXI. Comparison of primaquine isopentaquine SN 3883 and pamaquine as curative agents against Chesson strain vivax malaria.

Am. J. Trop. Med. & Hyg., 1953, 2, 949-957.

44 - CURTAIN C.E., KIDSON C., CHAMPNESS D.L. and GORMAN J.G.

Malaria antibody content of gamma 2-7S globulin in tropical populations.

45 - DAROFF R.B., DELLER J.J., KASTL A.J. and BLOCKER W. -

Cerebral malaria.

J.A.M.A., 1967, 202, 8, 679-682.

46 - DE GOWIN R.L., EPPES R.B., GARSON P.E. and POWELL R.D. -

Effects of DDS against chloroquine resistant Plasmodium falciparum.

W.H.O., 1966, 34, 671-681.

47 - DEMIRAG B and SOZER C.-

Hemolytic anemia following malaria.

Am. Ped., 1956, 186, 86.

48 - DENNIS I.H., EICHELBERGER J.N., VAN DVENHOFF H.E. and CONRAD M.E. -

A coagulation defect and its treatment with heparin in P. knowlesi malaria in monkeys.

Milit. Med. 1965, 131 (sup.) 1107.

49 - DENNIS I.H., EICHELBERGER J.W., INNAM M.M. and CONRAD M.E. -

Depletion of coagulation factors in drug-resistant Plasmodium falciparum malaria.

Blood, 1967, 29, 713-721.

50 - DESOWITZ R.S., SAAVE J.J. and STEIN B. -

The application of indirect hoemagglutination test in recent studies on the immuno-epidemiology of human malaria and the immune response in experimental malaria.

Milit. Med. 1966, 131 (supp.t) 1157.

51 - DIXON F.J. -

Comments on immunopathology.

Milit. Med. (supplt) 1966, 131, 1233.

52 - DONADIO J.V., WHELTON A. and KAZYAK L. -

Quinine therapy and peritoneal dialysis in acute renal failure complicating malarial haemoglobinuria.

Lancet, 1968, 7539, 375.

53 - DUKES D.S., SEALY B.J. and PORBES J.I. -

Oliguric renal failure in blackwater fever.

Am. J. Med. 1968, 45, 899-903.

54 - EDINGTON J. and WATSON-WILLIAMS.

Abnormal hemoglobins in Africa.

Edited by J.H.P. Jonxis, 1965, Oxford.

55 - FABIANI G. -

Le paludisme et ses particularités immunologiques.

Bull. Inst. Pasteur, 1969, 67, 1, 5-29.

56 - FAIRLY N.H., WOODRUFF A.W. and WALTERS J.H. -

Recent advances in tropical medecine : Third edition by Sir Neil Hamilton Fairly (and others).

L. Rogers London 1961, 480 p.

57 - FELDMAN H.A. and MURPHY F.D. -

Effect of alterations in blood volume on anemia and hypoproteinemia of human malaria.

J. Clin. Investigation 1945, 24, 780-792.

58 - FLETCHER K.A., MAEGRAITH B.G. -

Some aspects of the pathogenesis of Malaria.

Bull. Soc. Path. Exc., 1966, 59, 4, 526-532.

59 - GEAR J. -

Auto-antigens and auto-antibodies in pathogenesis of disease with special reference to blackwater fever.

Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 1946, 39, 301-314.

60 - GEORGE J.N., WICKER D.J., FOGEL B.J., SHIEDS C.E. and CONRAD M.E. -

Erythrocyte abnormalities in experimental malaria.

Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 1967, 124, 1086-1090.

61 - GIGLIOLI G. -

Malaria and renal disease with special reference to British Guiana. Introduction.

Ann. Trop. Med. 1962, 56, 101-109.

62 - GIGLIOLI G. -

Malaria and renal disease with special reference to British Guiana. II Effect of malaria eradication on incidence of renal disease in British Guiana.

Ann. Trop. Med. 1962, 56, 225-241.

63 - GILLES H.N. and HENDRICKSE R.G. -

Nephrosis in Nigerian children : role of Plasmodium malariae and effect of antimalarial treatment.

Brit. M.J. 1963, 2, 27-31.

64 - GILLES H.M., FLETCHER R., HENDRICKSE R.G. and REDDY S. -

G.6.P.D. deficiency, sickling and malaria in African children in South West Nigeria.

Lancet, 1967, 1, 138-140.

65 - GREENBERG J. and RICHESON E.M. -

Potentiation of antimalarial activity of sulfadiazine by pyrimidines.

66 - GUIGNARD J. -

La paludisme pernicieux de l'enfant et du nourrisson.

Sem. Hôp. Ann. Ped., 1965, 41, 58, 2474-2480.

67 - HALL S.A., WILKSNE -

A trial of chloroquinal medicated salt for malaria suppression in Uganda.

J. Trop. Med. & Hyg., 1967, 16, n° 4, 429.

68 - HARINASUTA T., SUNTHARASAMAI P. and VIRAVAN C. -

Chloroquine resistant falciparum malaria in Thailand.

Lancet, 1965, 2, 657-660.

69 - HARINASUTA T., VIRAVAN C. and REID H. -

Sulphormethoxine in chloroquine resistant falciparum malaria in Thailand.

Lancet, 1967, n° 7500,1117-1119.

70 - HART C.W. and NAUNTON R.F. -

Ototoxicity of chloroquine phosphate.

Arch. Otolaryng., 1964, 80, 407-412.

71 - HENDRICKSE R.G. and GILLES H.M. -

Nephrotic syndrome and other renal disease in children in Western Nigeria.

East. African. M.J. 1963, 40, 186-201.

72 - HILL G.L. II, KNIGHT V. and JEFFERY G.M. -

Thrombocytopenia in vivax malaria.

Lancet, 1964, 1, 240.

73 - HOLMES E.G., STAINER M.W. and THOMPSON M.D. -

Serum protein pattern of African in Uganda : relation to diet and malaria.

Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 1955, 49, 376-384.

74 - INGRAM R.L., OTBEN L.B. Jr and JUMPER J.R. -

Staining of malarial parasites by fluorescent antibody technic.

Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 1961, 106, 52-54.

75 - JACKSON R.C. and WOODRUFF A.W. -

Artificial kidney in malaria and blackwater fever.

Brit. M.J., 1962, 1, 1367-1372.

76 - JACOBS R.L. -

Selection of strains of Plasmodium berghei resistant to quinine, chloroquine and pyrimethamine.

J. Parasitol., 1965, 51, 481.

77 - JANDL J.H., FILES N.M., BARNETT S.B. and MACDONALD R.A. -

Proliferative response of spleen and liver to hemolysis.

J. Exper. Med., 1965, 122, 299-326.

78 - KIBUKAMUSOKE J.W. and HUTT M.S.R.

Histologic features of nephrotic syndrome associated with quartan malaria.

J. Clin. Path., 1967, 20, 117-123.

79 - KIBUKAMUSOKE J.W., HUTT M.S. and WILKS N.E. -

The nephrotic syndrome in Uganda and its relation with quartan malaria.

Quart. J. Med., 1967, 36, n° 143, 393-408.

80 - KNISELY M.H., STRATMAN-THOMAS W.K., ELIOT T.S. and BLOCH E.H. -

Knowlesi malaria in monkeys.

Angiology, 1964, 15, 411.

81 - LEGTERS L.J., WALLACE D.K., POWELL R.D. and POLLACK S.-

Apparent refractoriness to chloroquine pyrimethamine and quinine in strains of Plasmodium falciparum from Viet-Nam.

Milit. Med., 1965, 130, 168-176.

82 - LUNN J.S., JACOBS R.L., CONTACOS P.G. and COATNEY G.R. -

Antibody production in Plasmodium vivax infections suppressed by weekly doses of chloroquine.

Am. J. Trop. Med. and Hyg., 1965, 14, 697-699.

83 - MAEGRAITH B.G. and FINDLAY G.M. -

Oliguria in blacwater fever.

Lancet 1944, 2, 403.

84 - MAEGRAITH J. -

Discussion.

Milit. Med., 1965, 32, 118-123.

85 - MAC CABE P.F. -

Malaria a military medical problem with us.

Med. Serv. J. Canada, 1966, 22, 313-318.

86 - Mc DONALD G., GUELLAR C.B. and FOLL C.V. -

The dynamics of malaria.

Bull. O.M.S. 1968, 38, 743-755.

87 - Mc GREGOR I.A. -

Passive transfer of human malaria immunity.

Am. J. Trop. Med. & Hyg., 1964, 13-2, 237-239.

88 - Mc GREGOR I.A. -

Consideration of some aspects of human malaria.

Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 1965, 59, 145-152.

89 - Mc GREGOR I.A., WILLIAMS K., VOLLER A. and BILLEWICZ W.Z. -

Immunofluorescence and measurement of immune response to hyperendemic malaria.

Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 1965, 59, 395-414.

90 - Mc GREGOR I.A., WILLIAMS K., WALKER G.H. and RAHMAN A.N.-

Cycloguanil pamoate in treatment and suppression of malaria in Gambia,West Africa.

Brit. M.J. 1966, 1, 695-701.

91 - Mc NAMARA J.V., CARSON P.E., POWELL R.D. -

Acquired decrease in sensitivity to quinine during studies with strains of chloroquine resistant P. falciparum.

Ann. Trop. Med. Parasit., 1967, 61, n° 4, 386.

92 - MALLOY J.P., BROOKS M.H. and BARRY K.G. -

Pathophysiology of acute falciparum malaria.
II Fluid compartmentalization.

Am. J. Med. 1967, vol. 43, n° 5, 745.

93 - MARTIN D.C. and ARNOLD J.D. -

Treatment of acute malaria with sulfalene and Trimethoprim.

J.A.M.A., 1968, 203, 7, 476-480.

94 - MASSIAS M. -

Le paludisme pernicieux.

Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 1948, 32, 118-123.

95 - MILLER R.H., SITPRIJA V., CANFIELD J. -

Hyponatremia in malaria.

Ann. Trop. Med. Parasitol. , 1967, 61, n° 3, 265.

96 - MONTGOMERY R. and EYLES D.E. -

Chloroquine resistant falciparum malaria in Malaya.

Tr. Roy. Soc. Trop. Med.& Hyg., 1963, 57, 409-416.

97 - MOORE D.V. and LANIER J.E. -

Observations on 2 P. falciparum infections with abnormal responses to chloroquine.

Am. J. Trop. Med. & Hyg., 1961, 18, 5-9.

98 - MOTULSKY A.G. -

Hereditary red cells traits in malaria.

Am. J. Trop. Med & Hyg., 1964, 13, 2,147-158.

99 - NEVA F.A. -

Malaria : recent progress and problems.

New Engl. J. Med., 1967, 277-23, 1241-1250.

100 - NOUHOUAYI A. -

Les aspects neurologiques du paludisme à P. falciparum.

Thèse Med. Dakar, 1967,

101 - O.M.S. -

La chimiothérapie du paludisme.

Sér. Rpt. Tech., 1961, n° 226.

102 - O.M.S. -

9° rapport du comité d'experts du paludisme.

Sér. Rpt. Tech., 1962, n° 243.

103 - O.M.S. -

10° Rapport.

Sér. Rpt. Tech., 1964, n° 272.

104 - O.M.S. -

Résistance des parasites du paludisme aux médicaments.

Sér. Rpt. Tech., 1965, n° 296.

105 - O.M.S. -

12° rapport du comité d'experts du paludisme.

Sér. Rpt. Tech., 1966, n° 324.

106 - O.M.S. -

13° rapport.

Sér. Rpt. Tech. 1967, n° 357.

107 - O.M.S. -

Paludisme. Techniques diagnostiques.

Sér. Rpt. Tech., 1968, n° 382.

108 - O.M.S. -

Immunologie du paludisme.

Sér. Rpt. Tech., 1968, n° 396.

109 - POWELL R.D., DE GOWIN R.L., and EPPES R.B. -

Studies on antimalarial effects of cycloguanil-pamoatein man.

Am. J. Trop. Med. & Hyg., 1965, 14, 913-921.

110 - POWELL R.D. -

Chemotherapy of malaria.

Clin. Pharm. & Therap., 1966, 7, 1, 48-76.

111 - POWELL R.D. and BREWER G.J. -

Effects of pyrimethamine, chlorguanide and primaquine against exo-erythrocytic forms of a strain of chloroquine-resistant P. falciparum, from Thailand.

Am. J. Trop. Med. & Hyg., 1967, 16, n° 6, 693-698.

112 - PRINGLE G. and AVERY-JONES S. -

Observations on the early course of untreated falciparum malaria in semi-immune African children following a short period of protection.

Bull. W.H.O. 1966, 34, 269.

113 - RAPER A.B. -

Further observations on sickling and malaria.

Tr. Roy. Soc. Trop. Med & Hyg. 1959, 53, 110-117.

114 - RAPER A.B. -

A.B.O. groups and malaria.

Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 1968, 62, n° 1158.

115 - RAPPORT final de la 4° conférence technique de l'O.C.E.A.C.

Yaoundé, Janvier 1969, Tome I.

116 - RAVENS J.R. -

Histological changes in the C.N.S. in acute malaria.

J. Neuropath. Exp. Neurol., 1967, 25, 176.

117 - REBA C.R. and SHEEHY T.W. -

Colchicine therapy for acute P. falciparum malaria acquired in Viet-Nam.

J.A.M.A., 1967, 201, n° 7, 553.

118 - REID H.A., GOLDSMITH H.J. and WRIGHT F.K. -

Peritoneal dialysis in acute renal failure following malaria.

Lancet, 1967, 2, 436.

119 - REY M., OUDART J.L., CAMERLYNCK P., DIOP-MAR J. et NOUHOUAYI A. -

Paludisme, hémoglobinopathies et déficit en G-6-P-D.

Bull. Soc. Méd. Afr. Noire, 1965, X, 4, 659-668.

120 - REY M., OUDART J.L., et DIOP-MAR J. -

Etude de l'évolution du paludisme rural en fonction du déficit en G-6-P-D.

Med. Afr. Noire, 1967, 14, n° 6, 257-261.

121 - REY M., DIOP-MAR J. et SOW A. -

Essai de traitement curatif du paludisme par le 12278 R P.

Bull. Soc. Med. Afr. Noire, Langue fr., 1968, 12, n° 3, 546.

122 - ROLLO I.M. -

Chemotherapy of malaria. In Biochemistry and Physiology of Protozoa. 3 vol. Vol. 3

Edited by S.H. Hutner New York 1964, 525-561.

123 - ROTHERMICH N.O. -

Coming catastrophes with chloroquine ?

Ann. Int. Med. 1964, 61, 1203-1205.

124 - RUBENSTEIN M., MUTHOLLAND J.H., JEFFERY G.M. and WOLFF S.M. -

Malaria induced endotoxin tolerance.

Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 1965, 118, 283-287.

125 - RUSH B. -

In vivo and in vitro effects of Endotoxins on tissue metabolism.

Surgery, 1968, 63, n° 2, 298.

126 - SAGNET H., MORINEAUD J.P., REVIL H. et THOMAS J. -

Quelques réflexions à propos de 45 cas de coma palustre chez l'enfant de moins de six mois.

Med. Trop. 1967, 27, n° 6, 208-216.

127 - SCHMIDT I.H. and COATNEY G.R. -

Review of investigations in malaria chemotherapy (U.S.A.) 1946 to 1954.

Am. J. trop. Med. 1955, 4, 208-216.

128 - SCHMIDT I.H., ROSSAN R.N. and FISHER K.F. -

Activity of repository form of 4, 6-diamino-1-(p-chlorophenil) -1 2-dihydro-2, 2-dimethil-s-triazine against infections with Plasmodium cynomolgy.

Am. J. Trop. Med. & Hyg., 1963, 12, 494-503.

129 - SHEEHY T.W. and REBA R.C. -

Treatment of chloroquine resistant Plasmodium falciparum infections in Viet-Nam.

Ann. Int. Med. 1967, 66, 616-622.

130 -SHEEHY T.W. -

Combined therapy for acute chloroquine resistant falciparum malaria.

J.A.M.A. 1967, 199, 141-172.

131 - SHEEHY T.W., REBA R.C., NEFF A.T. and GAINTNER R. -

Supplemental sulfone (Dapsone) Therapy.

Arch. Int. Med., 1967, 119, n° 6, 561-566.

132 - SHEEHY T.W. and REBA R.C. -

Complications of falciparum malaria and their treatment.

Ann. Int. Med. 1967, 66, 807-809.

133 - SILVA J.R. and LOPES R.A. -

Chloroquine resistant falciparum malaria in Brazil.

Rev. Brazil Malar., 1964, 16, 301.

134 - SILVA T.L. -

Epidemiology of malaria eradication.

Am. J. Pub. Health. 1966, 56, 72.

135 - SITPRIJA V., INDRAPRASIT S., POCHANUGOOL C., BENYAJATI C. and PIYARATN P. -

Renal failure in malaria.

Lancet, 1967, 1, 185-188.

136 - TARLOV A.R., BREWER G.F., CARSON P.E. and ALVING A.S. -

Primaquine sensitivity:glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency : inborn error of metabolism of medical and biological significance.

Arch. Int. Med. 1962, 109, 209-234.

137 - THOMPSON P.E., OLSZEWSKI B.J., ELSLAGER E.F. and WORTH D.F. -

Laboratory studies on 4, 6 diamino-1- (p-chlorophenil)-1, 2 dihydro-2, 2-dimethil-5 triazine pamoate ( C I 501) as repository antimalarial drug.

Am. J. Trop. Med. & Hyg., 1963, 12, 481-493.

138 - THOMPSON P.E. -

Antimalarial studies on D.D.S. and repository sulfones in animals.

Internat. J. of Lepr., 1967, 35, n° 4, 605.

139 - TOBIE J.E. and COATNEY G.R. -

Fluorescent antibody staining of human malaria parasites.

Exp. Parasitol., 1961, 11, 128-132.

140 - TOBIE J.E., KUVIN S.F., CONTACOS P.G., COATNEY G.R. and EVANS C.B. -

Fluorescent antibody studies on cross reactions between human and simian malaria in normal volunteers.

Am. J. Trop. Med & Hyg., 1962, 11, 589-596.

141 - TOBIE J.E. -

Detection of malaria antibodies immunodiagnosis.

Am. J. Trop. Med & Hyg., 1964, 13, 2, 195-203

142 - TRAGER W. and MOST H. -

Long delayed primary attack of ovale malaria.

Am. J. Trop. Med & Hyg., 1963, 12, 837-839.

143 - VACHON F. -

Contribution à l'étude des défaillances circulatoires et de l'insuffisance rénale aiguë au cours des avortements septiques sans hémorragie ni hémolyse.

Thèse Méd. Paris, 1965.

144 - VERDRAGER J. -

Observations on longevity of Plasmodium falciparum : with special reference to findings in Mauritius.

Bull. World . Health. Organ., 1964, 31, 747-751.

145 - VERDRAGER J., RICHE A. et CHHOEUN MUN, CHHEANG -

Traitement du paludisme à P. falciparum par les sulfamides retard.

Presse Med., 1967, 75, 55, 2839.

146 - VERDRAGER J., RICHE A. et CHHOEUN MUN, CHHEANG -

Action de l'association diaphenylsulfone pyrimethamine sur le paludisme à P. falciparum au Cambodge.

Presse Med. 1968, 76, 42, 2006.

147 - VIC DUPONT, VACHON F., EMILE J. et CARBON C. -

Paludisme cérébral avec coma profond et insuffisance rénale aiguë. Guérison.

Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1967, 118, 13, 1239-1250.

148 - VOLLER A. -

Fluorescent antibody methods and their use in malaria research.

Bull. World Health. Organ. 1964, 30, 343-354.

149 - WARD P.A. and CONRAN P.B. -

Immunopathologic studies of simian malaria

Milit. Med. 1966, 131 (supplt) 1225-1231.

150 - WARD P.A. and KIBUKAMUSOKE J.W. -

Evidence for soluble immune complexes in the pathogenesis of the glomerulo nephritis in quartan malaria.

Lancet 1969, I, 7589, 283-285.

151 - WELLER T.H. and COONS A.H. -

Fluorescent antibody studies with agents of varicella and herpes zoster propagated in vitro.

Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 1954, 86, 789-794.

152 - W.H.O. COVELL G., COATNEY G.R., FIELD J.W. and SINGH J.

Chemotherapy of malaria.

Monograph series, 1955, n° 27.

153 - W.H.O. -

Malaria eradication in 1965.

Chronicle, 1966, 20, 286-300.

154 - WOLTHUIS F.H. -

Nephropathy in malaria.

Trop. geogr. Med., 1968, 20, n° 1, 724.

155 - WOODRUFF A.W. and DICKINSON C.J. -

Use of dexamethasone in cerebral malaria.

Brit. Med. J. 1968, 6, 31-32.

156 - YAMUASHIH H. and HANCHETT J.E. -

Acute renal failure complicating S.E. Asia falciparum malaria.

Int Cong. Nephrol. (Abstracts), 1966, 298.

157 - YOUNG M.D., EYLES D.E., BURGESS R.W. and JEFFERY G.M. -

Experimental testing of immunity of Negroes to Plasmodium vivax.

J. Parasitol. 1955, 41, 315-318.

158 - YOUNG M.D. and MOORE D.V. -

Chloroquine resistance in Plasmodium falciparum.

Am. J. Trop. Med & Hyg., 1961, 10, 317-320.

159 - YOUNG M.D., CONTACOS P.G., STITCHER J.E. and MILLAR J.W. -

Drug resistance in Plasmodium falciparum from Thailand.

Am. J. Trop. Med. & Hyg., 1963, 57, 417-424.

160 - ZUCKERMAN A. -

Recent studies on factors involved in malarial anemia.

Milit. Med. (supplt) 1966, 131, 1201-1216.

oOo